

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
Kommissarischer Leiter: Privat-Dozent Dr. H. Höffken  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Prüfung einer potentiellen strahlen-  
induzierten Nebenschilddrüsenfunktionsstörung  
während einer Radioiodtherapie benigner  
Schilddrüsenerkrankungen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Humanmedizin,  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
Serena Christine Schumacher  
aus Köln  
Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
28.09.2011.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Rothmund

Referent: PD Dr. Höffken

1. Korreferent: Prof. Dr. Göke

2. Korreferent: Prof. Dr. Steinmetz

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturbesprechung</b>	<b>3</b>
2.1	Die Schilddrüse . . . . .	3
2.1.1	Struma . . . . .	4
2.1.2	Hyperthyreose . . . . .	6
2.1.3	Hypothyreose . . . . .	8
2.2	Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen . . . . .	9
2.2.1	Indikationen . . . . .	10
2.2.2	Herddosen . . . . .	11
2.2.3	Radioiodtest–Dosiskalkulation . . . . .	11
2.2.4	Strahlenexposition und Komplikationen . . . . .	12
2.3	Die Nebenschilddrüsen . . . . .	14
2.3.1	Parathormon: Funktion und zirkadiane Rhythmik . . . . .	14
2.3.2	Primärer Hyperparathyreoidismus . . . . .	16
2.3.3	Hypoparathyreoidismus . . . . .	18
2.4	Hyperparathyreoidismus nach externer Strahlentherapie . . . . .	20
2.4.1	Nebenschilddrüsenfunktion nach Strahlentherapie . . . . .	20
2.4.2	Risikoerhöhung durch Strahlentherapie . . . . .	21
2.4.3	Einfluss der Strahlendosis . . . . .	22
2.4.4	Latenzzeit und Alter bei Diagnose . . . . .	22
2.4.5	Klinik und Histologie . . . . .	23
2.5	Hyperparathyreoidismus und Radioiodtherapie . . . . .	23
2.5.1	Tierversuche zur Radioiodtherapie . . . . .	23
2.5.2	Analyse der Fallberichte . . . . .	24
2.5.3	Risiko und Inzidenz . . . . .	27
2.6	Hypoparathyreoidismus und Radioiodtherapie . . . . .	28
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>30</b>
3.1	Patienten . . . . .	30
3.1.1	Voruntersuchungen und Fallzahlberechnung . . . . .	30

3.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien . . . . .	31
3.1.3	Patientengruppen . . . . .	32
3.2	Methoden . . . . .	33
3.2.1	Durchführung der Untersuchungen . . . . .	34
3.2.2	Verwendeter Parathormonassay . . . . .	34
3.2.3	Datenaquisition und Dokumentation . . . . .	36
3.2.4	Statistik . . . . .	36
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>
4.1	Gesamte Patientengruppe . . . . .	38
4.1.1	Verlauf der Parathormonkonzentration im Serum . . . . .	38
4.1.2	Aktivität und Herddosis . . . . .	41
4.2	Subgruppen . . . . .	44
4.2.1	Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow . . . . .	44
4.2.2	Disseminierte Autonomie . . . . .	46
4.2.3	Multifokale Autonomie . . . . .	47
4.2.4	Unifokale Autonomie . . . . .	49
4.3	Unterschiede im Parathormonverlauf zwischen den Subgruppen . .	50
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1	Abfall des Parathormons unter Radioiodtherapie . . . . .	52
5.2	Einfluss der Herddosis . . . . .	53
5.3	Ursachen für die Nebenschilddrüsenfunktionsstörung . . . . .	55
5.3.1	Schädigung der Nebenschilddrüse durch $^{131}\text{I}$ . . . . .	55
5.3.2	Hyperthyreose unter Radioiodtherapie . . . . .	57
5.3.3	Zirkadiane Rhythmik des Parathormons . . . . .	59
5.3.4	Pulsatile Ausschüttung der Parathormons . . . . .	62
5.3.5	Immobilisation unter Radioiodtherapie . . . . .	62
5.4	Schlussfolgerung . . . . .	65
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b>	<b>70</b>
<b>8</b>	<b>Literatur</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>83</b>

## Abbildungen

3.1	Altersverteilung der Patienten . . . . .	33
4.1	Parathormonverlauf der Patienten unter Radioiodtherapie . . . . .	39
4.2	Parathormonverlauf aller Probanden mit vollständiger Messreihe .	40
4.3	Streudiagramm: Herddosis und absoluter Abfall des Parathormons	42
4.4	Streudiagramm: Herddosis und relativer Abfall des Parathormons	42
4.5	Streudiagramm: Aktivität und absoluter Abfall des Parathormons	43
4.6	Streudiagramm: Aktivität und relativer Abfall des Parathormons .	43
4.7	Parathormonverlauf bei Probanden mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow . . . . .	44
4.8	Parathormonverlauf bei Probanden mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow und vollständigem Datensatz . . . . .	45
4.9	Individualverlauf der Parathormonkonzentration im Serum bei Probanden mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow . . . . .	45
4.10	Parathormonverlauf bei Probanden mit disseminierter Autonomie	46
4.11	Parathormonverlauf der Probanden mit disseminierter Autonomie und vollständiger Messreihe . . . . .	47
4.12	Parathormonverlauf bei Probanden mit multifokaler Autonomie .	48
4.13	Parathormonverlauf bei Probanden mit multifokaler Autonomie und vollständiger Messreihe . . . . .	48
4.14	Parathormonverlauf bei Probanden mit unifokaler Autonomie . .	49
4.15	Parathormonverlauf der Probanden mit unifokaler Autonomie und vollständiger Messreihe . . . . .	50
5.1	Verlauf der zirkadianen Rhythmik des Parathormons . . . . .	60
5.2	Vergleich des Parathormonverlaufs unter Immobilisation mit dem Verlauf unter Radioiodtherapie . . . . .	63

## Tabellen

2.1	Einteilung der Struma nach klinischem Befund . . . . .	5
2.2	Ursachen des primären Hyperparathyreoidismus . . . . .	17
2.3	Klinik des primären Hyperparathyreoidismus . . . . .	17
2.4	Ursachen des Hypoparathyreoidismus . . . . .	19
2.5	Daten der Patienten mit Radioiodtherapie und nachfolgend diagnostiziertem primären Hyperparathyreoidismus . . . . .	25
2.6	Analyse der Fallberichte: primärer Hyperparathyreoidismus nach Radioiodtherapie . . . . .	27
3.1	Diagnosen und Geschlecht der Patienten . . . . .	32
3.2	Mittleres Alter der Patienten . . . . .	33
3.3	Zeitplan der Untersuchungen . . . . .	35
4.1	Absoluter und relativer Abfall des Parathormons . . . . .	39
4.2	Herddosis der Schilddrüse und Aktivität während der Radioiodtherapie . . . . .	41
4.3	Parathormonverlauf unter Radioiodtherapie . . . . .	51
5.1	Konzentration der freien Schilddrüsenhormone vor und unter Radioiodtherapie . . . . .	59
5.2	Amplitude der zirkadianen Rhythmik des Parathormons . . . . .	61
5.3	Einfluss der Immobilisation auf die Konzentration des intakten Parathormons im Serum . . . . .	64

# 1 Einleitung

Die Radioiodtherapie wird in der Nuklearmedizin sowohl zur Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen, wie der Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie oder bei Autoimmunthyreopathie, als auch zur Therapie maligner radioiodspeichernder Schilddrüsentumoren eingesetzt. Bei der Behandlung wird radioaktives Iod der Massenzahl 131 ( $^{131}\text{I}$ ) oral appliziert.

Es wird in L-Thyroxin ( $\text{T}_4$ ) und Triiodthyronin ( $\text{T}_3$ ) eingebaut und so im Zentrum der Schilddrüsenfollikel an Thyreoglobulin gebunden. Die von ihm ausgehende  $\beta$ -Strahlung hat eine durchschnittliche Reichweite von 0,44 mm [BELL, GRÜNWALD 1999]. Die Schilddrüsenfollikel haben einen Durchmesser zwischen 0,05 und 0,5 mm, so dass sich die Thyreozyten im Bereich der mittleren Reichweite der  $\beta$ -Strahlen befinden. Die Strahlung wird von den Zellen absorbiert und es kommt zu Nekrosen der autonomen Thyreozyten. Dies ermöglicht die relativ homogene und selektive Zerstörung stoffwechselaktiver Schilddrüsenzellen durch  $^{131}\text{I}$ . Es wird davon ausgegangen, dass umgebendes Gewebe und Nachbarorgane, wie die Nebenschilddrüsen, keiner biologisch relevanten Strahlenexposition ausgesetzt werden [BELL, GRÜNWALD 1999].

Beobachtungen bei Patienten, die sich zur Radioiodtherapie in Behandlung der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen-Marburg GmbH, Standort Marburg befanden, weisen darauf hin, dass bei einem Teil der Patienten die Parathormonkonzentration im Serum unter Radioiodtherapie im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten stark abfällt. Dies bedeutete aber, dass die Nebenschilddrüsen durch die Radioiodtherapie, trotz der geringen Reichweite der  $\beta$ -Strahlen, akut in ihrer Funktion beeinträchtigt werden.

Es ist bekannt, dass eine externe Radiatio Neoplasien der Haut, der Speicheldrüsen, der Mammae, der Schilddrüse und auch der Nebenschilddrüsen induzieren kann [HILDRETH et al. 1985; RON, SAFTLAS 1996; RON et al. 1995; SCHNEIDER et al. 1977]. Eine externe Radiatio des Kopf- und Halsbereichs erhöht das Risiko für die anschließende Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus um das Zwei- bis Dreifache [COHEN et al. 1990; HOLMBERG et al. 2002; STEPHEN et al. 2004]. Einige Fallberichte erwähnen einen Hypo- oder Hyperparathyreoidismus Monate bis Jahre nach einer

Radioiodtherapie [BONDESON et al. 1989; CUNDIFF et al. 2001; ESSELSTYN et al. 1982; NETELENBOS, LIPS 1981; PRINZ et al. 1982; ROSEN et al. 1984; WINSLOW, MEYERS 1998]. Bei neugeborenen Ratten wurde ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Nebenschilddrüsenadenoms nach Exposition mit  $^{131}\text{I}$  nachgewiesen [TRIGGS, WILLIAMS 1977; WYNFORD-THOMAS et al. 1983]. Für den Menschen ließ sich jedoch kein erhöhtes Risiko für einen primären Hyperparathyreoidismus nach einer Exposition mit  $^{131}\text{I}$  nachweisen [COLAÇO et al. 2007; RASMUSON, TAVELIN 2006]. Allerdings wurden signifikante Veränderungen in der Parathormonkonzentration in den ersten Monaten nach Radioiodtherapie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen beschrieben [GLAZEBOOK 1987; GUVEN et al. 2009; ROSS, NUSSBAUM 1989], es ist bisher jedoch noch nicht untersucht worden, ob diese Veränderungen schon in den ersten Tagen nach der Radioiodgabe auftreten.

Die vorliegende Studie untersucht akute Veränderungen der Parathormonkonzentration im Serum unter Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen prospektiv systematisch als Kohortenstudie und analysiert, ob ein Zusammenhang mit der Herddosis der Schilddrüse existiert.



## 2 Literaturbesprechung

### 2.1 Die Schilddrüse

Die Schilddrüse (Glandula thyroidea) ist ein endokrines Organ, das ventral der Trachea und kaudal des Larynx liegt. Die Drüse erinnert in ihrer Form an einen Schmetterling: Sie besteht aus zwei länglichen Seitenlappen, die lateral dem Schildknorpel des Kehlkopfs anliegen, und dem Isthmus. Der Isthmus bildet die Querverbindung zwischen den Seitenlappen und liegt auf Höhe des 2.-4. Trachealknorpels [RENZ-POLSTER, BRAUN 2006]. Während der Embryonalentwicklung durchläuft die Schilddrüse eine Deszension vom Zungengrund bis zu ihrer endgültigen Lage unterhalb des Larynx. Der dabei entstehende Ductus thyreoglossus bildet sich meist vollständig zurück, andernfalls verbleibt als Relikt dieses Ganges der Lobus pyramidalis als zusätzlicher mittlerer Schilddrüsenlappen [LÜLLMANN-RAUCH 2003]. Die Blutversorgung ist mit ca. 5 % des Herzminutenvolumens beachtlich und erfolgt zum einen durch die Arteria thyroidea superior aus der Arteria carotis externa und zum anderen durch die Arteria thyroidea inferior aus dem Truncus thyrocervicalis der Arteria subclavia [SCHIEBLER, SCHMIDT 2002]. Die Drüse umgeben zwei bindegewebige Kapseln, von denen Septen in das Innere der Drüse ausgehen, die das Organ in einzelne Läppchen unterteilen [SCHIEBLER, SCHMIDT 2002]. Histologisch bestehen die Schilddrüsenläppchen aus einer Vielzahl von kugelförmigen Gebilden, den Follikeln, die von einschichtigen Follikelepithelzellen, den Thyreozyten, begrenzt sind. In ihrem Inneren enthalten die Follikel ein mit iodhaltigem Kolloid ausgefülltes Follikellumen. Zwischen den Epithelzellen liegen die so genannten C-Zellen, die Calcitonin produzieren [LÜLLMANN-RAUCH 2003].

Die Thyreozyten versorgen den Körper mit zwei lebenswichtigen Hormonen: Triiodthyronin ( $T_3$ ) und Thyroxin ( $T_4$ ). Die Hormone leiten sich von der Aminosäure Tyrosin ab und enthalten drei bzw. vier Iodatome [PIPER 2007]. Das Spurenelement Iod muss dem menschlichen Körper als Iodid mit der Nahrung zugeführt werden, der Mindestbedarf eines Erwachsenen liegt bei  $70 \mu\text{g}$  pro Tag, von der WHO wird eine Aufnahme von 150-250  $\mu\text{g}$  Iodid pro Tag

empfohlen [WHO 2001]. In Deutschland liegt die tatsächliche Iodaufnahme nach Schätzungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung bei Erwachsenen jedoch nur bei ca. 110–120  $\mu\text{g}$  Iodid pro Tag [DGE 2003]. Das Spurenelement wird im Dünndarm resorbiert. Die Thyreozyten nehmen Iodid mit Hilfe eines Transportproteins, des aktiven Natrium-Iodid-Symporters, aus dem Blut auf und geben es durch einen zweiten Transporter in das Follikellumen ab. Thyreozyten synthetisieren zudem das Glykoprotein Thyreoglobulin, welches zahlreiche Tyrosylreste enthält und ebenso wie das Iodid in das Follikellumen abgegeben wird. Das Iodid wird im Lumen unter Einwirkung der Schilddrüsenperoxidase zu elementarem Iod oxidiert und an die Tyrosylreste des Thyreoglobulins gebunden. Das Thyreoglobulin wird im Follikellumen gespeichert und je nach Bedarf durch die Epithelzellen erneut aufgenommen. Nach proteolytischer Spaltung erfolgt die Freisetzung der Hormone  $\text{T}_4$  und  $\text{T}_3$  in das Blut [SILBERNAGL et al. 2005]. Im Blut liegen die Hormone größtenteils reversibel an das Transportprotein Thyroxin-bindendes Globulin gebunden vor und sind damit biologisch unwirksam. Der biologisch wirksame, freie Anteil des Thyroxins ( $\text{fT}_4$ ) und des Triiodthyronins ( $\text{fT}_3$ ) beträgt nur ca. 1 %.  $\text{T}_4$  hat die Funktion eines Prohormons und wird in der Peripherie mit Hilfe des Enzyms Deiodinase zu einem großen Teil in das biologisch wirksamere  $\text{T}_3$  umgewandelt [PIPER 2007].

Synthese und Sekretion der Hormone stehen unter der Regie des „thyroid stimulating hormone“ (TSH) aus dem Hypophysenvorderlappen, welches seinerseits durch das „thyrotropin releasing hormone“ (TRH) aus dem Hypothalamus stimuliert wird. Die Schilddrüsenhormone hemmen durch ein negatives Feedback auf TSH und TRH ihre eigene Produktion [LÜLLMANN-RAUCH 2003].

Die Hormone spielen eine zentrale Rolle im Energie- und Gewebestoffwechsel:  $\text{T}_3$  steigert die Produktion der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase und damit die Verbrennungsvorgänge, den  $\text{O}_2$ -Verbrauch und die Wärmeproduktion des Organismus. Der Grundumsatz wird durch die Stoffwechselsteigerung erhöht. Die Hormone wirken hemmend auf die Glykogen- und Proteinsynthese, fördern Wachstum und Entwicklung [PIPER 2007].

### 2.1.1 Struma

Als Struma wird jede Vergrößerung der Schilddrüse bezeichnet. Sie ist die häufigste Schilddrüsenerkrankung und tritt vermehrt in Iodmangelgebieten wie z. B. in Süddeutschland auf. Der Begriff Struma ist eine rein morphologische

Bezeichnung und so können Strumen sowohl bei Euthyreose, Hyperthyreose oder auch bei Hypothyreose vorliegen. Klinisch kommt es zu einer Anschwellung der vorderen unteren Halspartie. Größere Strumen führen zu Druck- und Kloßgefühl, später können Schluckbeschwerden und Atemnot auftreten. Eine ausgeprägte Struma führt zu Tracheomalazie und inspiratorischem Stridor [RENZ-POLSTER, BRAUN 2006]. In der klinischen Untersuchung werden je nach Größe verschiedene Struma-Grade unterschieden (Tabelle 2.1). Zur exakten Größenbestimmung wird eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung durchgeführt. Von einer Schilddrüsenvergrößerung wird sonographisch bei einem Schilddrüsenvolumen von  $> 18$  ml bei Frauen und  $> 25$  ml bei Männern gesprochen [PIPER 2007].

<i>Einteilung der Struma nach klinischem Befund</i>	
<i>Stadium 0</i>	keine Struma
<i>Stadium 1a</i>	tastbare, aber nicht sichtbare Vergrößerung
<i>Stadium 1b</i>	bei rekliniertem Kopf sichtbare Vergrößerung
<i>Stadium 2</i>	bei normaler Kopfhaltung sichtbare Schilddrüse
<i>Stadium 3</i>	stark vergrößerte Schilddrüse

Tabelle 2.1: Einteilung der Struma nach klinischem Befund [PIPER 2007]

Es wird unterschieden zwischen einer Struma diffusa mit einer gleichmäßigen Hyperplasie des Schilddrüsenparenchyms und einer Struma nodosa mit knotigen Veränderungen, die entweder singulär (Struma uninodosa) oder multipel (Struma multinodosa) auftreten [PIPER 2007]. Die Ätiologie teilt die Strumen in drei Gruppen: die endemische Struma, die auf Iodmangel beruht, die sporadische Struma, deren Ursache zumeist ein genetischer Defekt in der Schilddrüsenhormonsynthese ist, und die Struma maligna, die sich nach Jahren aus einer Struma nodosa entwickeln kann. Die häufigste Form ist mit Abstand die endemische Struma.

Die endemische Struma tritt in Gebieten mit schlechter Iodversorgung bei über 10 % der Kinder auf [PIPER 2007]. Der intrathyreoidale Iodmangel führt zur Hyperplasie des Schilddrüsenparenchyms und durch die kompensatorisch gesteigerte TSH-Sekretion zusätzlich zur Hypertrophie der Thyreozyten [SALLER et al. 1991]. So gelingt es dem Organismus trotz Iodmangel eine euthyreote Stoffwechsellaage aufrecht zu erhalten. Diagnostisch wird neben Inspektion und Palpation eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt, um deren Größe zu bestimmen und um eventuelle Knoten und Zysten zu erkennen. Die Konzentrationen im Serum für  $fT_3$ ,  $fT_4$  und TSH liegen bei der endemischen Struma durch die euthyreote Stoffwechsellaage im Referenzbereich. Eine Struma wird im Regelfall konservativ

mit der Gabe von L-Thyroxin und Iodid zunächst für ein Jahr zur Rückbildung des Kropfes behandelt, danach kann die Therapie lediglich mit Iodid fortgeführt werden. Große Strumen mit lokalen Komplikationen werden operativ mit einer Hemithyreoidektomie oder einer Thyreoidektomie therapiert [PIPER 2007].

### 2.1.2 Hyperthyreose

Bei der Hyperthyreose besteht ein Überschuss an Schilddrüsenhormonen, der in den überwiegenden Fällen auf einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse oder einer Thyreoiditis beruht, in seltenen Fällen iatrogen nach Einnahme von Schilddrüsenhormonen auftritt [CLASSEN et al. 2004]. Klinisch äußert sich eine Hyperthyreose durch Tachykardie, Gewichtsabnahme, vermehrtes Schwitzen, gesteigerte Erregbarkeit, Nervosität und Wärmeintoleranz [CLASSEN et al. 2004; PIPER 2007]. Bei einer manifesten Hyperthyreose liegen die Konzentrationen für  $fT_3$  und  $fT_4$  im Serum über dem Referenzbereich und die TSH-Konzentration ist supprimiert. Wenn die Serumkonzentrationen von  $fT_3$ - und  $fT_4$  (noch) im Referenzbereich liegen, aber die TSH-Konzentration erniedrigt ist, wird von einer latenten Hyperthyreose gesprochen.

*Schilddrüsenautonomie:* Bei der Schilddrüsenautonomie unterliegen Thyreozyten nicht mehr dem hypothalamisch-hypophysären Regelkreis, sondern produzieren trotz supprimierter TSH-Konzentrationen im Serum selbstständig  $T_3$  und  $T_4$ . Entweder liegt eine disseminierte Autonomie vor, bei der das funktionell autonome Gewebe über die ganze Schilddrüse verteilt ist, oder es kommt durch einzelne betroffene Bereiche innerhalb der Schilddrüse zu einer unifokalen (autonomes Adenom) oder multifokalen Autonomie [CLASSEN et al. 2004]. Meist liegen solche funktionell autonomen Bereiche in einer hyperthyreoten, mehrknotigen Struma, die sich über Jahre aus einer zunächst euthyreoten diffusen Struma entwickelt hat [PIPER 2007]. Die Therapie der funktionellen Autonomie erfolgt durch Operation oder Radioiodtherapie (Abschnitt 2.2). Eine Operation wird immer dann bevorzugt, wenn ein Karzinomverdacht besteht oder eine lokale Symptomatik, wie z.B. Dysphagie oder Dyspnoe vorliegt [PORTERFIELD et al. 2008].

*Akute und subakute Thyreoiditis:* Eine Entzündung der Schilddrüse (Thyreoiditis) führt im Regelfall zur Destruktion des Schilddrüsenorgans. Initial kommt es oft durch Freisetzung der gespeicherten Schilddrüsenhormone zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellage. Später führt die Erkrankung häufig durch eine

Gewebsatrophie zur Hypothyreose [RENN-POLSTER, BRAUN 2006].

Die akute Thyreoiditis ist heutzutage sehr selten. Die subakute granulomatöse Thyreoiditis de Quervain wird auf nicht bekanntem Wege durch verschiedene Viruserkrankungen (Mumps, Influenza, Adenoviren) in Assoziation mit HLA-B 35 induziert. Klinisch kommt es zu quälenden Schmerzen im Halsbereich, einer vergrößerten, druckdolenten Schilddrüse und subfebrilen Temperaturen [MENG, SCHMIDT 1992; PIPER 2007]. Die Therapie der subakuten Thyreoiditis de Quervain erfolgt symptomatisch mit NSAR, Glukokortikoiden und bei Hypothyreose mit L-Thyroxin [MENG, SCHMIDT 1992].

*Chronische Autoimmunthyreoiditis:* An der chronischen Autoimmunthyreoiditis erkranken überwiegend Frauen mittleren Lebensalters. Es kommt zur diffusen Infiltration des Schilddrüsengewebes durch Lymphozyten, die durch eine zelluläre Autoimmunreaktion zur Gewebedestruktion und Schilddrüsenatrophie führen [CLASSEN et al. 2004; PIPER 2007]. Die Lymphozyten bilden darüber hinaus Autoantikörper. Von der Art der Autoantikörper hängen Symptomatik und Verlauf der Erkrankung ab und danach richtet sich auch die Klassifikation:

Bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto finden sich Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (TG-AK) und/oder die Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK). Selten kommt es akut zu einer Hyperthyreose, häufiger führt die Erkrankung zu einer chronischen Hypothyreose (Abschnitt 2.1.3).

Die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Basedow ist eine Teilmanifestation des Morbus Basedow, einer organübergreifende Erkrankung, die sich an der Schilddrüse, im periorbitalen Gewebe und an der Haut manifestieren kann. Es besteht eine genetische Disposition [PIPER 2007]. Es werden Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor der Thyreozyten (TRAK) gebildet, die den Rezeptor entweder stimulieren oder hemmen [HOTZE, SCHUMM-DRAEGER 2003]. In der Mehrzahl der Fälle stimulieren die Antikörper unabhängig vom TSH die Schilddrüse und führen zu einer diffusen Hypertrophie der Thyreozyten mit Hyperthyreose. Die seltener vorliegenden hemmenden Autoantikörper führen dagegen zur Hypothyreose. Zusätzlich liegen meist Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (TG-AK) und gegen die Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) vor [PIPER 2007]. Kommt es zusätzlich im Bereich der Orbita zu einer endokrinen Orbitopathie mit einer Entzündung der Augenmuskeln und zu einem prätibialen Ödem, liegt ein Morbus Basedow vor. Eine massive Ablagerung von Mukopolysacchariden verdrängt bei dieser Erkrankung den Augapfel nach außen und führt zum Exophthalmus [CLASSEN et al. 2004].

Der Morbus Basedow wird zunächst meist konservativ für ein bis zwei Jahre mit

Thyreostatika behandelt. Falls es nicht zur Spontanremission kommt, erfolgt eine definitive Therapie per Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie (Abschnitt 2.2) [RENZ-POLSTER, BRAUN 2006].

### 2.1.3 Hypothyreose

Die Hypothyreose bezeichnet eine Unterfunktion der Schilddrüse mit einem Mangel an den Schilddrüsenhormonen Triiodthyronin und Thyroxin. Es wird zwischen einer primären, sekundären und tertiären Form unterschieden [PIPER 2007; RENZ-POLSTER, BRAUN 2006]. Eine Hypothyreose äußert sich klinisch mit Leistungsabfall, Antriebsarmut, Verlangsamung, Obstipation und Myxödem. Die Konzentrationen des  $fT_3$  und  $fT_4$  im Serum liegen unter dem Referenzbereich [RENZ-POLSTER, BRAUN 2006].

Die primäre Form ist mit Abstand am häufigsten und hat als Ursache eine Funktionsstörung der Schilddrüse selbst. Bei der sekundären Hypothyreose kommt es zu einer Verminderung oder einem kompletten Ausfall der TSH-Sekretion in Folge einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Die tertiäre Hypothyreose tritt bei einer Schädigung des Hypothalamus mit Ausfall der TRH-Produktion auf [MENG, SCHMIDT 1992].

Eine primäre Hypothyreose kann angeboren oder erworben sein. Die angeborene Form nennt sich Kretinismus. Es liegt ein Schilddrüsenhormonmangel aufgrund eines Enzymdefekts vor, der zu schweren körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen führt. Eine Schilddrüsenaplasie und damit ein vollständiges Fehlen der Schilddrüsenhormone ist mit dem Leben unvereinbar.

Die iatrogene Form ist die häufigste und kann nach einer Thyreoidektomie, einer Radioiodtherapie oder nach Behandlung mit Thyreostatika auftreten [RENZ-POLSTER, BRAUN 2006].

Die akute Thyreoiditis und auch die subakute Thyreoiditis de Quervain kann zu einer in der Regel vorübergehenden hypothyreoten Stoffwechsellage führen [MENG, SCHMIDT 1992; RENZ-POLSTER, BRAUN 2006].

Die chronische Autoimmunthyreoiditis (Abschnitt 2.1.2) ist im Erwachsenenalter die häufigste Ursache der spontanen Hypothyreose, wobei es sich dann meist um eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto handelt. Die Patienten sind zunächst häufig beschwerdefrei, es kommt allerdings regelhaft nach mehreren Jahren zu einer Hypothyreose.

Seltener führt auch die Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow zu einer hypothyreoten Stoffwechsellage. Dazu kann es entweder durch die zelluläre

Autoimmunreaktion kommen [PIPER 2007] oder durch das Auftreten von blockierenden Antikörper gegen den TSH-Rezeptor [HOTZE, SCHUMM-DRAEGER 2003]. Die Therapie einer Hypothyreose besteht in der oralen Substitution der Schilddrüsenhormone mit L-Thyroxin [CLASSEN et al. 2004].

## 2.2 Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen

Die Radioiodtherapie ist eine Strahlentherapie der Schilddrüse mit radioaktivem Iod, deren Ziel die Ausschaltung von funktionsfähigem Schilddrüsengewebe, iodspeichernder Schilddrüsentumore oder Metastasen ist. Seit 1943 wird radioaktives Iod zur Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt [CHAPMAN 1983] und seitdem sind mehr als eine Million Patienten zur Therapie einer Hyperthyreose mit radioaktivem Iod behandelt worden [BELL, GRÜNWARD 1999].

Zur Anwendung kommt radioaktives Iod mit der Massenzahl 131 ( $^{131}\text{I}$ ), das mit einer Halbwertszeit von 8,05 Tagen zu stabilem Xenon zerfällt. 90 % der Strahlendosis werden in Form von  $\beta$ -Strahlen mit einer maximalen Energie von 0,606 MeV emittiert. Zu einem geringen Teil – etwa 5 % der Strahlendosis – sendet  $^{131}\text{I}$  auch  $\gamma$ -Strahlen mit einer maximalen Energie von 464 KeV aus [BELL, GRÜNWARD 1999].

$^{131}\text{I}$  wird oral als Natriumiodid in Kapselform verabreicht, gelangt über den Blutkreislauf zur Schilddrüse und wird größtenteils selektiv von metabolisch aktivem Schilddrüsengewebe über den Natrium-Iodid-Symporter aufgenommen und gespeichert. Es kann sich nicht nur in differenziertem Gewebe der Schilddrüse selbst einlagern, sondern auch in iodspeichernden Metastasen [BELL, GRÜNWARD 1999]. Wenn sich  $^{131}\text{I}$  in der Schilddrüse anreichert, wird der größte Teil der  $\beta$ -Strahlung vom Schilddrüsengewebe absorbiert: Von der  $\beta$ -Strahlung werden 50 % der Strahlendosis innerhalb von 0,44 mm absorbiert und 95 % innerhalb von 1 mm. Die Freisetzung der Strahlenenergie des  $^{131}\text{I}$  führt in Abhängigkeit von der erreichten Energiedosis zu Zellschädigungen und in therapeutisch relevanten Dosen von ca. 100-400 Gy zu Nekrosen und zur Zerstörung der Schilddrüsenzellen. So kann die zu behandelnde Grunderkrankung weitgehend ausgeschaltet werden. Von der  $\gamma$ -Strahlung hingegen werden nur 10 % der Strahlendosis in der Schilddrüse absorbiert. Der restliche Anteil kann umliegende Gewebe und Organe erreichen und auch außerhalb des Körpers detektiert und diagnostisch zur Anfertigung eines Ganzkörperszintigramms genutzt werden

[BELL, GRÜNWALD 1999]. Einige extrathyreoidale Gewebe besitzen ebenfalls Natrium-Iodid-Symporter und können  $^{131}\text{I}$  akkumulieren und werden somit einer erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt. Zu diesen Geweben gehören die Speicheldrüsen, der Magen, der Darm und die Mammae.

### 2.2.1 Indikationen

Bei den benignen Schilddrüsenerkrankungen wird die Radioiodtherapie zur Behandlung von Hyperthyreosen aufgrund eines Morbus Basedow oder einer funktionellen Autonomie eingesetzt. Zur Therapie einer euthyreoten Struma wird die Radioiodtherapie nur dann angewandt, wenn eine Operation nicht durchführbar ist oder vom Patienten abgelehnt wird [BELL, GRÜNWALD 1999; MENG, SCHMIDT 1992].

Die Behandlung der funktionellen Autonomie mit Hyperthyreose ist eine klassische Indikation der Radioiodtherapie. Dieses Verfahren ermöglicht eine selektive und dauerhafte Ausschaltung autonomer Areale [BELL, GRÜNWALD 1999]. Vor einer Radioiodtherapie wird das perinoduläre Gewebe durch die Gabe von L-Thyroxin supprimiert und so vor der Wirkung des  $^{131}\text{I}$  weitgehend geschützt [MENG, SCHMIDT 1992]. Durch die Therapie können eine deutliche Reduktion des Schilddrüsenvolumens und eine euthyreote Stoffwechsellage nach ca. 6–12 Wochen erreicht werden. Bei einem autonomen Volumen  $> 50$  ml bzw. bei einer Struma  $> 80$ -100 ml Gesamtvolumen oder bei Knoten unklarer Dignität wird eine Operation vorgezogen [BELL, GRÜNWALD 1999].

In Deutschland wird eine Hyperthyreose bei Morbus Basedow bzw. bei einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow im Gegensatz zur Therapie in den USA meist erst konservativ mit Thyreostatika behandelt. Nur bei einem Rezidiv unter thyreostatischer Behandlung wird eine definitive Therapie durch eine Radioiodtherapie oder eine Operation angestrebt. Da bei konservativer Therapie Rezidive mit 50 % sehr häufig sind [BELL, GRÜNWALD 1999], stellt die Radioiodtherapie, gerade wenn keine oder nur eine geringe Struma vorliegt, auch eine geeignete primäre Behandlungsoption dar. Die Radioiodtherapie erfolgt mit Dosen von ca. 150-200 Gy. Da sich eine bestehende endokrine Orbitopathie unter der Strahlenwirkung verschlechtern oder auch neu auftreten kann [STAN, BAHN 2010], wird bei Verdacht auf eine Augenbeteiligung die Radioiodtherapie unter begleitender Kortisongabe durchgeführt [BELL, GRÜNWALD 1999].



### 2.2.2 Herddosen

Innerhalb der Schilddrüse wird je nach Aktivität der Follikel  $^{131}\text{I}$  unterschiedlich stark aufgenommen und gespeichert. Areale bzw. Herde mit einem hohen Iodumsatz, wie sie z.B. bei der funktionellen Autonomie vorliegen, nehmen überdurchschnittlich viel radioaktives Iod auf. Die Dosis dieses Bereichs, die Herddosis, fällt größer aus als die Dosis des umgebenden Gewebes, wodurch die stark speichernden Areale bevorzugt eliminiert werden. Die erreichte Herddosis bestimmt somit die therapeutische Wirkung. Vor Durchführung der Therapie muss die erforderliche Aktivität berechnet werden, die sicher stellt, dass die gewünschte Herddosis erreicht wird. Die Herddosis ist abhängig vom Schilddrüsenvolumen, der effektiven Halbwertszeit und dem Speichermaximum [HOTZE, SCHUMM-DRAEGER 2003].

### 2.2.3 Radioiodtest–Dosiskalkulation

Um die für die Therapie erforderliche Radioaktivitätsmenge zu berechnen, wird möglichst kurz vor Beginn der Behandlung die maximale Aufnahme und die effektive Halbwertszeit des  $^{131}\text{I}$  bestimmt. Dazu wird oral eine Testkapsel  $^{131}\text{I}$  verabreicht. Da das Speichermaximum in der Regel bei den Patienten nach 24 h erreicht ist, wird der maximale Aufnahmewert des  $^{131}\text{I}$  zu diesem Zeitpunkt bestimmt. Bei Ermittlung der effektiven Halbwertszeit wird meist auf empirisch erhobene Werte zurückgegriffen. Des Weiteren muss bei Berechnung der erforderlichen Radioaktivitätsmenge das Schilddrüsenvolumen bekannt sein. Dies kann bei der unifokalen Autonomie am exaktesten durch die Sonographie bestimmt werden, bei großen Strumen mit regressiven zystischen Veränderung reicht eine sonographische Volumenbestimmung nicht aus und es muss zusätzlich eine Szintigraphie durchgeführt werden [BELL, GRÜNWALD 1999; HOTZE, SCHUMM-DRAEGER 2003]. Mit den Werten für die maximale Speicherung, die Halbwertszeit und das Schilddrüsenvolumen kann die erforderliche Aktivität zur angestrebten Herddosis nach der Marinelli-Formel berechnet werden:

$$A = \frac{K \cdot D \cdot V}{F \cdot T_{\text{eff}}}$$

A = zu applizierende Aktivität (MBq)  
D = angestrebte Herddosis (Gy)  
V = Schilddrüsenvolumen (ml)  
F = maximale Speicherung (%)  
 $T_{\text{eff}}$  = effektive Halbwertszeit (Tage)  
K = empirisch ermittelte Konstante, z.B.  $K = 24,8$   
[BELL, GRÜNWALD 1999]

### 2.2.4 Strahlenexposition und Komplikationen

Früher wurde eine Radioiodtherapie aufgrund der potentiellen genetischen Gefährdung nur für über 40-jährige Patienten empfohlen. Bei der Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankung liegt die Ganzkörper-, Knochenmarks- bzw. Gonadenexposition nicht höher als die bei vielen anderen röntgendiagnostischen Maßnahmen (z.B. Koronarangiographie, CT-Abdomen). Heute existiert keine untere Altersgrenze. Diese wurde für Erwachsene von der Kommission für Hormontoxikologie und der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie aufgehoben, da das Risiko einer Radioiodtherapie altersunabhängig deutlich geringer ist als das einer Operation. Lediglich für Kinder unter zehn Jahren wird eine Behandlung mit radioaktiven Iodisotopen nicht empfohlen [DGN 2007].

In ca. 4-5 % der Fälle kommt es zu einer lokalen Entzündung (Strahlenthyreoiditis) als Frühkomplikation, außerdem können eine Gastritis und vorübergehende Veränderungen des Blutbildes auftreten. Eine endokrine Orbitopathie kann unter Radioiodtherapie neu auftreten oder sich verschlechtern. Die häufigste Spätreaktion ist eine Hypothyreose. Des Weiteren kann in Folge einer Radioiodtherapie bei einer Schilddrüsenautonomie eine immunogene Hyperthyreose auftreten, dies wird als Marie-Lenhart-Syndrom bezeichnet [BELL, GRÜNWALD 1999; HOTZE, SCHUMM-DRAEGER 2003].

Seit den 1980er Jahren wird das Langzeitrisiko nach einer Latenzzeit von 15 bis 17 Jahren für die Entwicklung eines Malignoms nach Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose untersucht. Es wird kontrovers diskutiert, ob eine Radioiodtherapie wegen einer Hyperthyreose bei benignen Schilddrüsenerkrankungen die Inzidenz an Neoplasien erhöht.

Zwei große Studien an 1005 bzw. 1762 Patienten ergaben kein erhöhtes Risiko für Neoplasien im Vergleich zur Referenzpopulation [GOLDMAN et al. 1988; HOFFMAN et al. 1982]. In einer weiteren Studie an 7417 Patienten fand

sich eine insgesamt leicht verringerte Inzidenz- und Mortalitätsrate für alle Krebserkrankungen nach Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen im Vergleich mit der Referenzpopulation [FRANKLYN et al. 1999].

Zwei weitere Studien kamen hingegen zu dem Ergebnis, dass eine Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen die Inzidenz an Malignomen insgesamt erhöht: Bei einer schwedischen Studie an 10522 Patienten fand sich 10 Jahre nach Therapie ein signifikant erhöhtes Gesamtrisiko im Vergleich zur Referenzpopulation und die Inzidenzen an Magen-, Gehirn- und Nierenkarzinome waren signifikant erhöht [HOLM et al. 1991]. Eine finnische Studie an 2793 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass eine Radioiodtherapie die Gesamtinzidenz an Malignomen erhöht und insbesondere einen Risikofaktor für die Entstehung von Malignomen der Mammae, des Magens und der Niere darstellt. Das relative Risiko einer Krebserkrankung stieg mit der Höhe der applizierten Aktivität des  $^{131}\text{I}$  während der Radioiodtherapie an [METSO et al. 2007]. Für hämatopoetische Erkrankungen scheint kein erhöhtes Risiko zu bestehen [FRANKLYN et al. 1999; METSO et al. 2007; RON et al. 1998].

## 2.3 Die Nebenschilddrüsen

Bei den Nebenschilddrüsen – auch *Glandulae parathyroideae* oder Epithelkörperchen genannt – handelt es sich um endokrine Drüsen, die gewöhnlich im Halsbereich liegen. Sowohl die Anzahl als auch ihre topographische Lage sind variabel. Meist sind es vier etwa linsengroße paarig angelegte Organe, wovon das untere Paar am kaudalen Schilddrüsenpol auf Höhe des 3.–4. Trachealknorpels und das obere Paar am kranialen Schilddrüsenpol in Höhe des Ringknorpels gelegen ist [PIPER 2007]. Die Blutversorgung erfolgt durch Äste der *Arteria thyroidea inferior* aus dem *Truncus thyrocervicalis* der *Arteria subclavia* [SCHIEBLER, SCHMIDT 2002]. 4 bis 16 % aller Nebenschilddrüsen liegen ektopisch in der Nähe des Thymus, um den Ösophagus, im Schilddrüsen Gewebe eingebettet oder in der Submandibularregion [FRASER 2009]. Eine zarte Bindegewebskapsel umgibt jede Nebenschilddrüse, von der Septen ins Innere ausgehen, die die strangartig angeordneten Epithelzellen unterteilen. Es finden sich zwei Zellarten: die Hauptzellen, zuständig für die Produktion des Parathormons, und die oxyphilen Zellen mit unbekannter Funktion.

### 2.3.1 Parathormon: Funktion und zirkadiane Rhythmik

Das Parathormon reguliert zusammen mit dem aktiven Vitamin D<sub>3</sub>-Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol und Calcitonin den Kalziummetabolismus. Parathormon ist ein einkettiges Polypeptid und besteht in seinem intakten Zustand aus 84 Aminosäuren (iPTH 1-84), von denen für die biologische Wirkung die 27 Aminosäuren des N-terminalen Endes der Aminosäurekette verantwortlich sind. Hauptangriffspunkte des Peptids sind der Knochen, die Niere und die Darmschleimhaut. Es wird von den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen in die Blutbahn ausgeschüttet und in Leber und Milz metabolisiert, wobei die Halbwertszeit des Hormons im Blut zwei bis vier Minuten beträgt [FRASER 2009]. Intaktes Parathormon im Serum unterliegt einer signifikanten zirkadianen Rhythmik. Als zirkadiane Rhythmen werden endogene Rhythmen bezeichnet, die eine Periodenlänge von ca. 24 Stunden haben. Die Rhythmik des Parathormons im Serum besitzt einen absoluten Hochpunkt in den frühen Morgenstunden zwischen 02:00 Uhr und 06:00 Uhr [CALVO et al. 1991; FRASER et al. 2004; HAJJ FULEIHAN et al. 1997; LEDGER et al. 1995] und einen absoluten Tiefpunkt in den späten Vormittagsstunden zwischen 09:00 Uhr und 11:00 Uhr [CALVO et al. 1991; EASTELL et al. 1992; HAJJ FULEIHAN et al. 1997; LOGUE et al.

1989]. Die zirkadiane Rhythmik wird durch eine ultradiane Periodik überlagert. Etwa ein Drittel der Parathormonausschüttung erfolgt pulsatil mit etwa 3 bis 7 Pulsen pro Stunde [HARMS et al. 1989; SAMUELS et al. 1993; SCHMITT et al. 1996].

Parathormon hält die extrazellulären Konzentrationen des ionisierten Kalziums und des Phosphats in engen Grenzen konstant. Eine präzise Kontrolle der Kalziumkonzentration ist notwendig, um den ordnungsgemäßen Ablauf vieler physiologischer Prozesse zu sichern, insbesondere in der zellulären Signaltransduktion, in den neuralen und muskulären Funktionen sowie im Knochenstoffwechsel [FRASER 2009]. Die Sekretion wird über den kalziumsensitiven Rezeptor reguliert, der auf der Zelloberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüsen lokalisiert ist und Veränderungen des ionisierten Kalziumkonzentration registriert und daraufhin die Sekretion anpasst: Bei steigender Kalziumkonzentration wird die Hormonsekretion aus den Hauptzellen gestoppt und es wird erst wieder nach Absinken der extrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration Parathormon freigesetzt [FRASER 2009].

Parathormon hat folgende Hauptfunktionen, durch die es zu einer Steigerung der extrazellulären Konzentration des ionisierten Kalziums und zu einer Abnahme der extrazellulären Phosphatkonzentration kommt:

- Regulation des Knochenumbaus („bone remodeling“):
  - Förderung des Knochenabbaus durch die Osteoklasten und somit der Freisetzung von Kalzium und Phosphat
  - in physiologischen Konzentrationen Stimulation der Osteoblasten und damit des Knochenaufbaus
- Regulation der Kalzium-/Phosphatreabsorption in der Niere:
  - Förderung der tubulären Kalziumreabsorption (Kalziumretention)
  - Hemmung der tubulären Phosphatreabsorption (vermehrte Phosphatausscheidung)
- Förderung der renalen Bildung von Vitamin  $\text{D}_3$ :
  - Stimulation der renalen 1-Hydroxylase (vermehrte Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol)
  - indirekte Steigerung der Vitamin D vermittelten intestinalen Kalziumabsorption [FRASER 2009]

### 2.3.2 Primärer Hyperparathyreoidismus

Der Hyperparathyreoidismus bezeichnet eine vermehrte Produktion des Parathormons. Beim primären Hyperparathyreoidismus handelt es sich um eine Erkrankung der Nebenschilddrüsen selbst, bei der ein oder mehrere Epithelkörperchen ohne Anlass bei initial normalem Kalziumspiegel zu viel Parathormon sezernieren [BILEZIKIAN, SILVERBERG 2000]. Davon werden der sekundäre und tertiäre Hyperparathyreoidismus, sowie der Pseudohyperparathyreoidismus abgegrenzt [FRASER 2009].

*Prävalenz und Ätiologie:* Der primäre Hyperparathyreoidismus ist nach einer malignen Grunderkrankung die zweithäufigste Ursache einer Hyperkalzämie [RENN-POLSTER, BRAUN 2006] und die dritthäufigste endokrine Erkrankung der Welt [FRASER 2009]. Die Prävalenz variiert je nach beobachteter Bevölkerung und je nach verwendeter biochemischer Nachweismethode. Für Europa wird die Prävalenz mit ca. 0,3% angegeben [ADAMI et al. 2002], die Prävalenz in Nordamerika wird auf ca. 0,1% geschätzt [MELTON 2002]. Frauen erkranken etwa dreimal so häufig an einem primären Hyperparathyreoidismus wie Männer. Mit dem Alter steigt die Prävalenz in beiden Geschlechtern an [MILLER et al. 2008]. Bei Frauen in Norwegen zwischen 55 und 75 Jahren lag die Prävalenz in einer Studie, je nachdem wie streng die Kriterien für die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus ausgelegt wurden, zwischen 3,6 und 13,9% [JORDE et al. 2000].

Die Ätiologie der Erkrankung ist in den meisten Fällen nicht geklärt [BÖCKER et al. 2004; W. MENG 1997]. In einigen Fällen liegt ein hereditärer isolierter primärer Hyperparathyreoidismus vor oder die Erkrankung tritt im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN I oder MEN II a) auf [RENN-POLSTER, BRAUN 2006]. Ionisierende Strahlung wird mit der Entstehung eines primären Hyperparathyreoidismus assoziiert [FRASER 2009]: Eine externe Radiatio des Kopf- und Halsbereichs aufgrund benigner Erkrankungen führt zu einem zwei- bis dreifach erhöhten Erkrankungsrisiko [COHEN et al. 1990; HOLMBERG et al. 2002], ein vierfach erhöhtes Risiko wird für Atombombenüberlebende beschrieben [FUJIWARA et al. 1992]. Dass eine Exposition mit  $^{131}\text{I}$  das Risiko erhöht, konnte bisher nicht gezeigt werden [COLAÇO et al. 2007; RASMUSON, TAVELIN 2006] (Tabelle 2.2).

*Diagnostik und Klinik:* Die Klinik des primären Hyperparathyreoidismus wird klassischerweise mit der Trias „Stein-, Bein- und Magenpein“ beschrieben: Die

<i>idiopathisch</i>	–
<i>hereditär</i>	– familiärer Hyperparathyreoidismus – MEN I <sup>1)</sup> – MEN II a <sup>1)</sup>
<i>iatrogen</i>	– langfristige Einnahme von Lithium – ionisierende Strahlung
<sup>1)</sup> MEN = multiple endokrine Neoplasie	

Tabelle 2.2: Ursachen des primären Hyperparathyreoidismus [COHEN et al. 1990; FRASER 2009; HOLMBERG et al. 2002]

Erkrankung manifestiert sich mit Gallensteinen, Nephrokalzinose, generalisierter Osteopenie und Ulzera ventriculi bzw. duodeni. Die generalisierte Osteopenie zeigt sich mit braunen Knochentumoren oder dem „Pfeffer- und Salzsädel“. Des Weiteren kann in seltenen Fällen eine Pankreatitis auftreten [BILEZIKIAN, SILVERBERG 2000]. Im Labor kommt es zu einer über den Referenzbereich erhöhten Konzentration des intakten Parathormons im Serum, außerdem zu einer Hyperkalzämie und Hypophosphatämie, zu einer Hyperphosphat- und Hyperkalziurie.

Seit Einführung des routinemäßigen Screenings der Serumelektrolyte inklusive der Kalziumkonzentration im Serum in den 1970er Jahren ist die klassische Klinik seltener anzutreffen [BILEZIKIAN, SILVERBERG 2000], heutzutage wird der Hyperparathyreoidismus bei ca. 70 bis 80 % aller Patienten mit minimaler klinischer Symptomatik – bei „asymptomatischen“ Patienten – diagnostiziert [COKER et al. 2005; FRASER 2009]. Dennoch findet sich eine Vielzahl von unspezifischen, nicht klassischen Symptomen: leichte Ermüdbarkeit, proximale Muskelschwäche, Hüftschmerzen, Depressionen, Gedächtnisstörungen und Psychosen. Wird die Erkrankung symptomatisch, tritt vor allem eine Nephrolithiasis, eine Nephrokalzinose, eine Osteopenie bzw. Osteoporose und/oder eine reduzierte Kreatininclearance auf (Tabelle 2.3) [COKER et al. 2005; SILVERBERG et al. 2009].

	1930–1970	1970–2000
<i>Nephrolithiasis</i>	51–57 %	17–37 %
<i>Hyperkalziurie</i>	36 %	40 %
<i>generalisierte Osteopenie</i>	10–23 %	1,4–14 %
<i>asymptomatisch/unspezifisch</i>	0,6–18 %	22–80 %

Tabelle 2.3: Klinik des primären Hyperparathyreoidismus: Veränderungen im klinischen Erscheinungsbild innerhalb des letzten Jahrhunderts (modifiziert nach BILEZIKIAN, POTTS [2002], gefunden in FRASER [2009])

Die Hyperkalzämie kann gerade bei begleitendem Vitamin D-Mangel auch intermittierend bestehen, so dass auch ein primärer Hyperparathyreoidismus vorliegen kann, obwohl die Konzentration des ionisierten Kalziums bei einmaliger Messung im Referenzbereich liegt. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus muss jedoch stets ausgeschlossen werden. Es wird diskutiert, ob als weitere Variante ein permanent normokalzämischer Hyperparathyreoidismus existiert mit einem erhöhten intakten Parathormon im Serum, aber einer Kalziumkonzentration im Referenzbereich [BILEZIKIAN, POTTS 2002; SILVERBERG et al. 2009].

*Histologie:* In etwa 80 % findet sich im histologischen Befund ein Adenom eines Epithelkörperchens, in ca. 5 % mehrere Adenome, in ca. 15 % eine Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen. Ein Nebenschilddrüsenkarzinom ist mit einer Prävalenz unter 1 % im histologischen Befund eine Rarität [MARIANI et al. 2003]. Adenome gehen von den Epithelzellen der Nebenschilddrüse aus und sind benigne, langsam wachsende Tumore, die von einer Kapsel umgeben sind [BILEZIKIAN, SILVERBERG 2000; RIEDE et al. 2004]. Bei der primären Hyperplasie sind im Gegensatz zum Adenom alle Nebenschilddrüsen zugleich betroffen und vergrößert [BÖCKER et al. 2004; RIEDE et al. 2004].

*Therapie:* Ein primärer Hyperparathyreoidismus ist nur durch eine Parathyreoidektomie zu heilen. Bei symptomatischen Patienten ist die Operation schon seit langem Mittel der Wahl. Patienten mit unspezifischen Symptomen und geringer Hyperkalzämie wurden früher häufig konservativ behandelt. Mittlerweile wird eine Operation auch für Patienten mit unspezifischen Symptomen empfohlen. Bei älteren asymptomatischen Patienten mit einer geringen Hyperkalzämie kann eine konservative Therapie mit Bisphosphonaten und Calcimimetika durchgeführt werden [BILEZIKIAN, POTTS 2002; COKER et al. 2005; SILVERBERG et al. 2009].

### 2.3.3 Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus entsteht aufgrund einer verminderten oder fehlenden Sekretion des Parathormons. Daher ist die Konzentration des intakten Parathormons im Serum unter den Referenzbereich erniedrigt, außerdem finden sich eine Hypokalzämie und eine Hyperphosphatämie.

*Ätiologie:* Ein Hypoparathyreoidismus tritt am häufigsten iatrogen nach Operationen an der Schilddrüse oder den Nebenschilddrüsen auf. Die Inzidenz eines Hypoparathyreoidismus nach einer totalen Thyreoidektomie wird auf



0,5 bis 6,6 % geschätzt [SHOBACK 2008]. Er kann jedoch auch durch eine autoimmun-vermittelte Zerstörung der Nebenschilddrüsen bedingt sein oder durch eine aktivierende Mutation im kalziumsensitiven Rezeptor, durch die der Rezeptor ständig von einer vermeintlichen Hyperkalzämie ausgeht, oder durch eine Nebenschilddrüsenaplasie, z.B. im Rahmen des DiGeorge-Syndroms. Zu einem funktionellen Hypoparathyreoidismus kommt es bei einer Hypomagnesiämie, da Magnesium essentiell für die Parathormonsekretion ist [SHOBACK 2008]. Selten tritt er als Komplikation einer externen Radiatio oder einer Behandlung mit  $^{131}\text{I}$  auf [HORWITZ, STEWART 2008; MAEDA et al. 2006; WINSLOW, MEYERS 1998] (Tabelle 2.4).

*Klinik:* Die Symptomatik ist durch die Hypokalzämie gekennzeichnet. Bei einem akut aufgetretenen Hypoparathyreoidismus steht die Tetanie mit perioralem und akralem Taubheitsgefühl, Parästhesien und einem positivem Chvostek- und Trousseau-Zeichen im Vordergrund, darüber hinaus kann es zu Laryngo- und Bronchospasmen, Diarrhöen und refraktärer Herzinsuffizienz kommen. Ein chronischer Hypoparathyreoidismus kann zu epileptischen Anfällen, einer verlängerten QT-Zeit im Elektrokardiogramm, zu trockener Haut, Alopezie, Katarakt und Basalganglienverkalkung führen [SHOBACK 2008].

*Therapie:* Ein Hypoparathyreoidismus wird mit Vitamin D-Analoga und oraler Kalziumgabe behandelt, außerdem kann eine Behandlung mit intaktem Parathormon durchgeführt werden [HORWITZ, STEWART 2008; RUBIN et al. 2010; SHOBACK 2008].

<i>idiopathisch</i>	–	–
<i>erworben</i>	Zerstörung der NSD <sup>1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– operative Eingriffe</li> <li>– ionisierende Strahlung</li> <li>– autoimmun (isoliert oder polyglandulär)</li> <li>– Infiltration durch Metastasen oder systemische Erkrankungen (M. Wilson, Sarkoidose)</li> </ul>
	funktionell	– schwere Hypomagnesiämie
<i>angeboren</i>	Gendefekte	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Parathormongendefekt</li> <li>– aktivierende Mutationen im kalziumsensitiven Rezeptor</li> </ul>
	NSD-Aplasie <sup>1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– isolierter X-chromosomaler Hypoparathyreoidismus</li> <li>– im Rahmen von Syndromen (z.B. DiGeorge-Syndrom)</li> </ul>

<sup>1)</sup>NSD = Nebenschilddrüsen

Tabelle 2.4: Ursachen des Hypoparathyreoidismus (modifiziert nach MAEDA et al. [2006])

## 2.4 Induktion des Hyperparathyreoidismus durch externe Strahlentherapie

Es ist bekannt, dass es als Folge externer Strahlentherapien Jahre nach den Behandlungen zu einer erhöhten Inzidenz an Haut-, Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen-, Speicheldrüsentumoren und Mammakarzinomen kommt [HILDRETH et al. 1985; RON, SAFTLAS 1996; RON et al. 1995; SCHNEIDER et al. 1977]. Eine Radiotherapie gilt als Risikofaktor für die Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus, am häufigsten aufgrund eines Nebenschilddrüsenadenoms [COHEN et al. 1990; SCHNEIDER et al. 1995]. Besonders zwischen den 1930er Jahren und den 1950er Jahren wurde eine externe Radiatio für die Behandlung benigner Erkrankungen des Kopf- und Halsbereichs eingesetzt, wie z. B. Akne, Lymphknotentuberkulose oder Tonsillitis.

Erstmalig ist 1975 über die Entwicklung eines Nebenschilddrüsenadenoms nach einer externen Strahlentherapie bei einer Patientin mit facialem Hirsutismus berichtet worden [ROSEN et al. 1975]. Seitdem wurde das gehäufte Auftreten eines Hyperparathyreoidismus nach einer Radiotherapie des Kopf- und Halsbereichs zur Behandlung benigner oder maligner Grunderkrankungen in der Vorgeschichte vielfach beschrieben [CHRISTENSSON 1978; CHRISTMAS et al. 1988; PALOYAN et al. 1977; PRINZ et al. 1977; PRINZ et al. 1982; TAYLOR et al. 1978; TISELL et al. 1977]. Die erhöhte Inzidenz konnte auch durch einige prospektive Arbeiten bestätigt werden [COHEN et al. 1990; FUJIWARA et al. 1992; RAO et al. 1980; TISELL et al. 1977; TISELL et al. 1985]. Mittlerweile ist der therapeutische Einsatz ionisierender Strahlen stark eingeschränkt und kommt hauptsächlich nur noch bei malignen Erkrankungen, wie dem Morbus Hodgkin, zur Anwendung. Es werden jedoch auch heutzutage immer noch unbeabsichtigt Menschen ionisierender Strahlung durch Strahlenunfälle und -katastrophen, wie z. B. in Tschernobyl, ausgesetzt.

### 2.4.1 Nebenschilddrüsenfunktion nach Strahlentherapie

Holten et al. untersuchten die akuten Folgen einer Hoch-Dosis-Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kopf- und Halsbereich: In ihrer Studie von 1984 fanden sich bei 35 Patienten vor, während und bis zwei Monate nach Beendigung der Strahlentherapie keine Unterschiede in der Konzentration des intakten Parathormons, des Phosphats und des Gesamtkalziums im Serum im Vergleich zu einer Referenzgruppe von 19 Patienten, die eine

Radiatio der Blase erhielt. In der darauf folgenden Studie der gleichen Arbeitsgruppe an 29 Patienten erstreckte sich das Beobachtungsintervall nach Strahlentherapie über drei Jahre und die berechnete Strahlendosis der Schilddrüse lag bei 43–67 Gy. Es gab keine Referenzgruppe. Keiner der Probanden entwickelte einen Hyperparathyreoidismus, die Parathormon- und Kalziumkonzentration im Serum blieb bei allen Probanden während des ganzen Zeitraumes im Referenzbereich. Das intakte Parathormon stieg jedoch vier Monate nach Radioiodtherapie signifikant an und lag während des gesamten dreijährigen Beobachtungsintervalls im Mittel um 6 bis 12 ng/l höher im Vergleich zur prätherapeutischen Ausgangskonzentration, die Gesamtkalzium- und T<sub>4</sub>-Konzentration im Serum blieben grundsätzlich unverändert [HOLTEN, PETERSEN 1988]. Die Autoren folgerten, dass es vermutlich schon in den ersten Jahren nach einer Hoch-Dosis-Strahlentherapie zu einer vermehrten Proliferation des Nebenschilddrüsengewebes kommen kann, diese allerdings, zumindest vorerst, asymptomatisch verläuft, aber vermutlich einen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus nach Strahlentherapie darstellt [HOLTEN, PETERSEN 1988].

#### 2.4.2 Risikoerhöhung durch Strahlentherapie

Das Risiko für die Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus erhöht sich nach einer in der Kindheit erfolgten externen Radiotherapie des Kopf- und Halsbereichs mit einer mittleren Schilddrüsendosis von 0,20 Gy auf das Zwei- bis Dreifache verglichen mit einer Referenzpopulation [COHEN et al. 1990; HOLMBERG et al. 2002]. Auch Patienten, die zum Zeitpunkt der Strahlentherapie bereits erwachsen waren und eine mittlere Strahlendosis für die Nebenschilddrüse von 1 Gy aufgrund benigner Erkrankungen der Halswirbelsäule erhielten, haben ein etwa doppelt so hohes Risiko wie die Referenzpopulation [RASMUSON et al. 2002]. Für erwachsene Atombombenüberlebende in Japan wird nach einer Exposition der Schilddrüse mit einer geschätzten Strahlendosis von 1 Gy ein relatives Risiko für die Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus im Vergleich zur nicht exponierten Kontrollgruppe von 4,1:1 angegeben [FUJIWARA et al. 1992]. Möglicherweise haben Erwachsene ein geringeres Risiko als Kinder: In einer Subgruppe von 4000 Atombombenüberlebenden gab es einen Trend zu einem abnehmenden Risiko mit steigendem Alter zum Zeitpunkt der Strahlenexposition [TAKEICHI et al. 1991a; TAKEICHI et al. 1991b].

### 2.4.3 Einfluss der Strahlendosis

Die meisten Veröffentlichungen nutzen zur Risikoabschätzung die Strahlendosis der Schilddrüse, Tisell et al. schätzten bei 444 untersuchten Patienten, die eine Radiatio zur Therapie einer Lymphknotentuberkulose erhielten, auch die Strahlendosis der Nebenschilddrüsen [1985]. Die Strahlendosen reichten von 0,6 bis 45,7 Gy. Die Gesamtprävalenz für den primären Hyperparathyreoidismus lag in dieser Studie bei 14 % und das Risiko nahm linear mit steigender Strahlendosis zu. Weitere Studien belegen ebenfalls ein zunehmendes Risiko für die Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus mit steigender Strahlendosis: Nach einer externen Radiatio des Kopf- und Halsbereichs in der Kindheit aufgrund einer benignen Grunderkrankung steigt das relative Risiko für einen Hyperparathyreoidismus mit der Strahlendosis der Nebenschilddrüse [SCHNEIDER et al. 1995] sowie der Schilddrüse [HOLMBERG et al. 2002] an. Auch bei Atombombenüberlebenden in Hiroshima stieg die Prävalenz mit steigender Strahlendosis der Schilddrüse an [FUJIWARA et al. 1992].

Niedrigere Strahlendosen scheinen ebenfalls einen Effekt auf die Nebenschilddrüse zu haben. Es entwickelten in der oben genannten Studie von TISELL et al. [1985] bei einer Strahlendosis unterhalb von 6 Gy 6,7 % aller Patienten einen primären Hyperparathyreoidismus.

### 2.4.4 Latenzzeit und Alter bei Diagnose

Die Latenzzeit, d.h. die Zeit zwischen Strahlentherapie und Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus, liegt für Patienten einer Strahlentherapie zur Behandlung benigner Erkrankungen im Mittel zwischen 40 und 50 Jahren mit möglicher Streuungsweite von ca. 18–65 Jahren [COHEN et al. 1990; IPPOLITO et al. 2007; STEPHEN et al. 2004; TISELL et al. 1985]. Für Patienten mit einer Strahlentherapie bei malignen Grunderkrankungen ist die Latenzzeit hingegen möglicherweise kürzer [MCMULLEN et al. 2009; STEPHEN et al. 2004]. Es wird diskutiert, ob die Latenzzeit mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Strahlentherapie abnimmt [HEDMAN et al. 1984; STEPHEN et al. 2004].

Das Alter bei Diagnose eines strahleninduzierten Hyperparathyreoidismus liegt im Regelfall bei über 50 Jahren [COHEN et al. 1990; TISELL et al. 1985]. Da dies auch für den primären Hyperparathyreoidismus ohne Strahlentherapie in der Vorgeschichte zutrifft, wird angenommen, dass die ionisierende Strahlung zwar die Entstehung eines Adenoms bzw. einer Hyperplasie der Epithelkörperchen

auslöst, dass aber weitere von der Strahlentherapie unabhängige Faktoren die Entwicklung fördern müssen, bevor sich der Hyperparathyreoidismus klinisch manifestiert [TISELL et al. 1985].

#### 2.4.5 Klinik und Histologie

Es wurde das gleiche Geschlechtsverhältnis [SCHNEIDER et al. 1995], das gleiche Prävalenzverhältnis von Adenomen zur multiglandulären Hyperplasie [IPPOLITO et al. 2007; STEPHEN et al. 2004] und eine ähnliche Symptomatik [KATZ, BRAUNSTEIN 1983; TEZELMAN et al. 1995] bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus nach einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte gefunden wie bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus ohne Strahlentherapie in der Vorgeschichte.

### 2.5 Hyperparathyreoidismus und Radioiodtherapie

In den 1980er Jahren wurde erstmalig die Vermutung geäußert, dass die Radioiodtherapie einen Risikofaktor für die Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus darstellt [ESSELSTYN et al. 1982; NETELENBOS, LIPS 1981; PRINZ et al. 1982]. Es folgten mehrere Fallberichte über Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus und einer Radioiodtherapie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen in der Vorgeschichte [ACAR et al. 2003; BONDESON et al. 1989; COLAÇO et al. 2007; CUNDIFF et al. 2001; ROSEN et al. 1984]. Für neugeborene Ratten konnte ein stark erhöhtes Risiko für die Entstehung von Nebenschilddrüsenadenomen nach Exposition mit  $^{131}\text{I}$  nachgewiesen werden [TRIGGS, WILLIAMS 1977], für Menschen wurde bisher jedoch keine erhöhte Inzidenz für einen primären Hyperparathyreoidismus nach Radioiodtherapie gefunden [FJÄLLING et al. 1983; RASMUSON, TAVELIN 2006].

#### 2.5.1 Tierversuche zur Radioiodtherapie

1977 berichteten TRIGGS & WILLIAMS, dass nach Gabe von 0,185 MBq bzw. 0,37 MBq (5 bzw. 10  $\mu\text{Ci}$ )  $^{131}\text{I}$  bei neugeborenen Ratten, 61 % der Ratten (28 von 46 Ratten) im Alter von über fünfzehn Monaten ein Nebenschilddrüsenadenom entwickelten. In der nicht exponierten Kontrollgruppe mit 31 Ratten fand

sich kein einziges Nebenschilddrüsenadenom [TRIGGS, WILLIAMS 1977]. Dies bestätigte die Arbeitsgruppe 1983 mit einer weiteren Studie, in der nach Gabe von 0,185 MBq bei neugeborenen Ratten 33 % der Ratten (22 von 67 Ratten) bzw. nach Gabe von 0,37 MBq 37 % der Ratten (25 von 67 Ratten) nach einem Beobachtungsintervall von mindestens 12 Monaten ein Nebenschilddrüsenadenom entwickelten [WYNFORD-THOMAS et al. 1983]. Die hohe Inzidenz an Adenomen der Nebenschilddrüsen nach Radioiodtherapie erklären die Autoren dadurch, dass die Nebenschilddrüsen der Ratten anders als die der Menschen nicht von einer Fettkapsel umgeben, sondern direkt im Schilddrüsenengewebe eingebettet sind und so in Reichweite der  $\beta$ -Strahlung liegen [TRIGGS, WILLIAMS 1977].

### 2.5.2 Analyse der Fallberichte

COLAÇO et al. analysierten 40 Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus nach einer Radioiodtherapie, davon stammten 29 Patienten aus Fallberichten anderer Autoren und in 11 Fällen handelte es sich um eigene Patienten. Bei Erstdiagnose des primären Hyperparathyreoidismus waren die 40 Patienten im Mittel  $59,4 \pm 13,5$  Jahre alt und die Radioiodtherapie lag durchschnittlich  $13,5 \pm 9,1$  Jahre zurück [COLAÇO et al. 2007]. Nicht berücksichtigt haben COLAÇO et al. 9 Fallberichte aus der Arbeit von RASMUSON & TAVELIN [2006]. Nach Kombination der Daten aus beiden Studien ergeben sich für die 49 Patienten ähnliche Ergebnisse (Tabelle 2.5 und 2.6). Im Unterschied zur Latenzzeit von 40–50 Jahren beim primären Hyperparathyreoidismus nach einer externen Radiatio [IPPOLITO et al. 2007] liegt der postulierte Zeitraum zwischen Radioiodtherapie und Manifestation des primären Hyperparathyreoidismus nur bei ca. 13 Jahren [COLAÇO et al. 2007]. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie jedoch auch älter als die Patienten der externen Radiatio, die die Strahlentherapie meist im Kindes- oder Jungendalter erhielten.

Fall	Publikation	Geschlecht	Radioiodtherapie		primärer Hyperparathyreoidismus		
			Indikation	Alter	Alter	Intervall	Histologie
1	Colaço	m	M. Basedow	54	58	4	Adenom
2	Colaço	w	M. Basedow	?	75	?	Adenom
3	Colaço	w	M. Basedow	38	58	20	Adenom
4	Colaço	w	M. Basedow	51	66	15	Doppeladenom
5	Colaço	w	M. Basedow	?	60	?	Adenom
6	Colaço	w	M. Basedow	40	57	17	Adenom
7	Colaço	w	M. Basedow	54	57	3	Adenom
8	Colaço	w	Struma multinodosa	40	75	35	Adenom
9	Colaço	m	papilläres Karzinom	82	84	2	Adenom
10	Colaço	w	papilläres Karzinom	28	58	30	Adenom
11	Colaço	w	M. Basedow	?	48	?	Adenom
12	Christmas	?	Hyperthyreose	62	65	3	Adenom
13	Christmas	?	Hyperthyreose	57	61	4	Adenom
14	Esselstyn	w	M. Basedow	11	33	22	Hyperplasie
15	Esselstyn	w	M. Basedow	32	57	25	Adenom
16	Esselstyn	w	M. Basedow	63	69	6	Adenom
17	Esselstyn	w	M. Basedow	8	36	28	Adenom
18	Bondeson	w	M. Basedow	73	78	5	Doppeladenom
19	Bondeson	w	papilläres Karzinom	22	35	13	Adenom
20	Bondeson	m	papilläres Karzinom	39	56	17	Adenom
21	Bondeson	w	M. Basedow	34	55	21	Adenom
22	Bondeson	w	M. Basedow	34	42	8	Hyperplasie
23	Bondeson	w	M. Basedow	51	65	14	Hyperplasie
24	Bondeson	w	M. Basedow	45	50	5	Adenom
25	Bondeson	w	M. Basedow	35	38	3	Adenom
26	Bondeson	w	Karzinom	52	79	27	?
27	Bondeson	w	M. Basedow	44	58	14	Adenom
28	Rosen	w	papillär-follikuläres Karzinom	60	63	3	Adenom
29	Rosen	w	multifokale Autonomie	20	50	30	Adenom
30	Rosen	w	Hyperthyreose	51	64	13	Adenom

Tabelle 2.5: Daten der Patienten mit Radioiodtherapie und nachfolgend diagnostiziertem primären Hyperparathyreoidismus (Fortsetzung auf der nächsten Seite)

<i>Fall</i>	<i>Publikation</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Radioiodtherapie</i>		<i>primärer Hyperparathyreoidismus</i>		
			<i>Indikation</i>	<i>Alter</i>	<i>Alter</i>	<i>Intervall</i>	<i>Histologie</i>
31	Rosen	w	toxische Struma	57	67	10	Hyperplasie
32	Rosen	?	Hyperthyreose	?	?	10	Adenom
33	Rosen	?	toxische Struma	?	?	10	Adenom
34	Rosen	w	follikuläres Karzinom	63	68	5	Adenom
35	Rosen	w	Hyperthyreose	47	56	9	Adenom
36	Cundiff	w	multifokale Autonomie	67	73	6	Adenom
37	Netelenbos	w	multifokale Autonomie	69	80	11	?
38	Netelenbos	w	multifokale Autonomie	57	77	20	?
39	Acar	w	multifokale Autonomie	64	69	5	Adenom
40	Prinz	w	papillär-follikuläres Karzinom	30	50	20	Adenom
41	Rasmuson	w	Hyperthyreose	69	71	2	Adenom
42	Rasmuson	w	Hyperthyreose	59	76	17	Adenom
43	Rasmuson	w	Hyperthyreose	70	75	5	Adenom
44	Rasmuson	w	Hyperthyreose	61	71	10	Adenom
45	Rasmuson	w	Hyperthyreose	56	67	11	Adenom
46	Rasmuson	w	Hyperthyreose	75	82	7	Adenom
47	Rasmuson	w	Hyperthyreose	47	66	19	Adenom
48	Rasmuson	w	Hyperthyreose	47	53	6	Adenom
49	Rasmuson	w	Hyperthyreose	50	58	8	Adenom

m = männlich, w = weiblich

Tabelle 2.5: Daten der Patienten mit Radioiodtherapie und nachfolgend diagnostiziertem primären Hyperparathyreoidismus [ $n = 49$ ] (modifiziert nach COLAÇO et al. [2007] unter Berücksichtigung der Probanden von RASMUSON & TAVELIN [2006])



<i>Anzahl der Fallberichte</i>	49
<i>Alter zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie</i>	$49,27 \pm 16,68$
<i>Alter zum Zeitpunkt der Diagnose pHPT<sup>1)</sup></i>	$61,89 \pm 12,56$
<i>postulierte Latenzzeit</i>	$12,57 \pm 8,62$

<sup>1)</sup>pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus

Tabelle 2.6: Analyse der Fallberichte zum primären Hyperparathyreoidismus nach Radioiodtherapie [COLAÇO et al. 2007; RASMUSON, TAVELIN 2006], Angabe des Alters, der postulierten Latenzzeit und der entsprechenden Standardabweichungen in Jahren

### 2.5.3 Risiko und Inzidenz

Einige Autoren der Fallberichte vermuten, dass vor allem für junge Patienten nach einer Radioiodtherapie ein erhöhtes Risiko für einen primären Hyperparathyreoidismus besteht [BONDESON et al. 1989; CUNDIFF et al. 2001; ESSELSTYN et al. 1982]. Diese Vermutung konnte jedoch bisher nicht bewiesen werden.

In einer US-amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie an 600 Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus fanden sich zehn Patienten, die in ihrer Vorgeschichte eine Radioiodtherapie erhalten hatten. Die Autoren folgerten, dass  $^{131}\text{I}$  als Risikofaktor für die Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus angesehen werden kann, ohne jedoch einen direkten Beweis liefern zu können [BONDESON et al. 1989].

Zwei schwedische Publikationen kommen dagegen zu dem Ergebnis, dass eine Radioiodtherapie in der Vorgeschichte die Inzidenz eines primären Hyperparathyreoidismus nicht erhöht: Die erste Studie, eine Fall-Kontroll-Studie untersuchte 125 Patienten, die vor 16–26 Jahren wegen einer Hyperthyreose mit  $^{131}\text{I}$  behandelt wurden. Es fand sich mit 1,6% die gleiche Inzidenz für einen primären Hyperparathyreoidismus wie in der Kontrollgruppe ohne Radioiodtherapie in der Vorgeschichte. Dies erklären die Autoren durch die zumeist niedrigen Dosen, die die Nebenschilddrüsen bei einer Therapie mit  $^{131}\text{I}$  erreichen: Für Nebenschilddrüsen, die bis zu 0,5 cm von der Oberfläche der Schilddrüse entfernt liegen, schätzen sie eine Strahlendosis von 1,4–7,5 Gy [FJÄLLING et al. 1983]. Parathormon wurde nicht bei allen Patienten bestimmt, als Screeningmethode wurde die Bestimmung des ionisierten Kalziums eingesetzt und Patienten mit einer Hyperkalzämie wurden weiter untersucht. Die zweite schwedische Studie, eine bevölkerungsbasierte Untersuchung, betrachtete 6082

Patienten mit einer Hyperthyreose. Durch Analyse einer Subkohorte wurde eine Häufigkeit von ca. 86 % für eine Radioiodtherapie in der Vorgeschichte ermittelt. Mit Hilfe des schwedischen Krebsregisters wurden unter den 6082 Patienten elf Patienten mit einem Nebenschilddrüsenadenom nach der Diagnose Hyperthyreose identifiziert, davon hatten neun Patienten eine Radioiodtherapie in der Vorgeschichte. Es wurde für die Patienten der Studie ein standardisiertes Inzidenzverhältnis („standard incidence ratio“) von 1.14 (95 %-iges Konfidenzintervall von 0,57–2.0) für die Entwicklung eines primären Nebenschilddrüsenadenoms berechnet im Vergleich zur Referenzpopulation. Die Autoren folgern, dass keine erhöhte Inzidenz für einen Hyperparathyreoidismus nach Radioiodtherapie besteht [RASMUSON, TAVELIN 2006], wobei die Aussagekraft dieser Studie durch das breite Konfidenzintervall gemindert wird.

Eine retrospektive Kohortenstudie untersuchte das Risiko für einen primären Hyperparathyreoidismus nach unbeabsichtigter Exposition mit  $^{131}\text{I}$ : In Folge der Plutoniumherstellung von 1944 bis 1957 im Ort Hanford des US-Bundesstaats Washington wurden  $2,73 \times 10^{10}$  MBq  $^{131}\text{I}$  in die Atmosphäre freigesetzt. Unter 3440 Studienteilnehmern, die im Alter von null bis sechs Jahren einer mittleren Strahlendosis der Schilddrüse von 0,174 Gy ausgesetzt waren, wurde bei einer Nachuntersuchung, mindestens 40 Jahre nach Exposition, bei zwölf Probanden ein primärer Hyperparathyreoidismus diagnostiziert. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,35 %, so dass die Autoren keinen Hinweis dafür sehen, dass  $^{131}\text{I}$  im Rahmen dieser Strahlendosen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus darstellt. Mögliche Gründe sehen die Autoren in der geringen Dosis, die die Nebenschilddrüsen bei einer Exposition mit  $^{131}\text{I}$  erreicht und in der protrahierten Exposition über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis Jahren [HAMILTON et al. 2005].

## 2.6 Hypoparathyreoidismus und Radioiodtherapie

Es existieren vereinzelte Fallberichte über einen Hypoparathyreoidismus nach einer Radioiodtherapie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen. Es wird vermutet, dass sich ein Hypoparathyreoidismus in seltenen Fällen in den ersten Monaten bis Jahren nach einer Radioiodtherapie als Folge der Fibrosierung

des Schilddrüsengewebes durch die Wirkung des  $^{131}\text{I}$  ausbilden kann [WINSLOW, MEYERS 1998] ohne dass dies bisher bewiesen werden konnte.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patienten

Während der stationären Radioiodtherapie fielen bei mehreren Patienten im Rahmen von Routinekontrollen starke Schwankungen der Parathormonkonzentration im Serum auf. Daraufhin folgte exemplarisch eine Überprüfung der Parathormonkonzentration im Serum bei 26 Patienten vor und während einer Radioiodtherapie, die einen signifikanten Abfall der Parathormonkonzentration unter Therapie zeigte. Dies lieferte den Anlass zur Durchführung der vorliegenden Studie, für die insgesamt 105 Patienten mit einer Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen gewonnen werden konnten.

#### 3.1.1 Voruntersuchungen und Fallzahlberechnung

Im Rahmen der Voruntersuchung wurde die Parathormonkonzentration im Serum bei 26 Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen vor und während einer Radioiodtherapie erhoben (davon 18 mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow, 8 mit einer disseminierten Autonomie). Bei diesen Patienten fand sich ein signifikanter Abfall des Parathormons unter Radioiodtherapie ( $p < 0,02$ ). Es konnte ein durchschnittlicher Abfall der Parathormonkonzentration im Serum von 17,5 ng/l bzw. von 18,3 ng/l zwischen der prätherapeutischen Ausgangskonzentration und den Konzentrationen am Tag 1 bzw. am Tag 3 der Radioiodtherapie beobachtet werden. Die entsprechenden Standardabweichungen betrugen 21.8 bzw. 30.5.

Unter Annahme ähnlicher Effekte ( $\mu = 17$ ) und Standardabweichungen ( $sd = 31$ ) ergab sich für die benötigte Fallzahl zum Erreichen einer Power (Teststärke) von 80 % für den Vor-Nachvergleich mittels Student t-Test für gepaarte Stichproben eine Größe von 27 Patienten pro Gruppe.

Zur Untersuchung des Unterschieds im Abfall zwischen den Gruppen mittels einfaktorieller ANOVA ergab die Fallzahlberechnung unter der Annahme eines

maximalen Unterschieds zwischen den Gruppen von ebenfalls 17 ng/l und einer Standardabweichung von 31 innerhalb der Gruppen eine benötigte Fallzahl von 66 Patienten pro Gruppe zum Erreichen einer Power von 80 % ( $\alpha = 5\%$ ). Zusammenfassend ergab die Fallzahlberechnung eine erforderliche Anzahl von 200 Probanden, die sich folgendermaßen auf die Subgruppen verteilen:

- disseminierte und multifokale Autonomie: 66 Patienten
- Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow: 66 Patienten
- unifokale Autonomie: 66 Patienten

### 3.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über das Nuklearmedizinische Versorgungszentrum des Universitätsklinikums Gießen-Marburg GmbH, Standort Marburg. Zur Teilnahme an den Untersuchungen wurden Patienten eingeladen, die eine Radioiodtherapie im Zeitraum vom 15. Juni 2008 bis 31. Dezember 2008 aufgrund einer der folgenden benignen Schilddrüsenerkrankungen erhielten:

- unifokale Autonomie
- multifokale Autonomie
- disseminierte Autonomie
- Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow (ohne endokrine Orbitopathie), bzw. Morbus Basedow (Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow mit endokriner Orbitopathie)

Die Sicherung der Diagnose und der Indikation zur Radioiodtherapie erfolgte mittels Klinik, Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse und Kontrolle der Laborparameter.

Patienten blieben von den Untersuchungen ausgeschlossen, wenn sie sich in der Vorgeschichte einer Schilddrüsenoperation, einer Radioiodtherapie oder einer externen Radiatio unterzogen hatten. Vor Beginn der Untersuchungen wurden die Patienten über das Ziel, den Ablauf und die Risiken der Untersuchung mündlich und schriftlich aufgeklärt und dies wurde mittels einer schriftlichen Einverständniserklärung dokumentiert.

Eine Genehmigung der Untersuchungen erfolgte durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg vor Studienbeginn am 13. Juni 2008.

### 3.1.3 Patientengruppen

Zur Teilnahme an der vorliegenden Arbeit konnten 105 Probanden gewonnen werden, dabei handelt es sich um 75 Frauen und 30 Männer. 23 Probanden waren an einer unifokalen Autonomie erkrankt, acht an einer multifokalen Autonomie. An einer disseminierten Autonomie litten 37 Probanden, an einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow 34 Probanden (ohne endokrine Orbitopathie) und unter einem Morbus Basedow 3 Probanden (mit endokriner Orbitopathie) (Tabelle 3.1). Die drei Probanden mit einem Morbus Basedow wurden für die Auswertungen mit den Probanden der Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow zusammengefasst.

<i>Diagnose</i>	<i>Geschlecht</i>		<i>gesamt</i>
	<i>weiblich</i>	<i>männlich</i>	
unifokale Autonomie	10	13	23
multifokale Autonomie	8	0	8
disseminierte Autonomie	25	12	37
Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow	30	4	34
Morbus Basedow	2	1	3
<i>gesamt</i>	<i>75</i>	<i>30</i>	<i>105</i>

Tabelle 3.1: Diagnosen und Geschlecht der Patienten; für die Auswertungen wurden Patienten mit einem Morbus Basedow und Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow zusammengefasst

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie lag bei  $60,62 \pm 14,30$  Jahren und die Altersspanne reichte von 25–88 Jahren. Die Frauen waren im Durchschnitt mit  $58,72 \pm 15,49$  Jahren etwas jünger als die Männer mit  $65,43 \pm 9,49$  Jahren. Die Gruppe mit dem jüngsten Durchschnittsalter bildeten die an einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow bzw. an einem Morbus Basedow erkrankten Patienten, die älteste Gruppe die an einer disseminierten Autonomie erkrankten Patienten (Tabelle 3.2 und Abbildung 3.1).

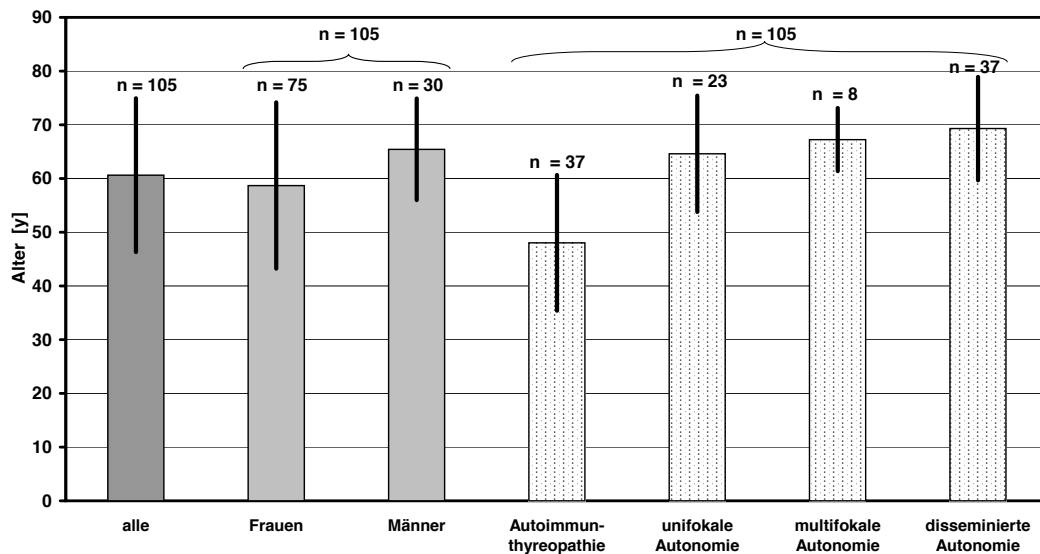


Abbildung 3.1: Altersverteilung der Patienten

<i>Diagnose</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Alter</i>
Autoimmunthyreopathie		
vom Typ Basedow	37	48,03 ± 12,64
disseminierte Autonomie	37	69,30 ± 9,63
multifokale Autonomie	8	67,25 ± 5,87
unifokale Autonomie	23	64,61 ± 10,82
<i>gesamt</i>	<i>105</i>	<i>60,62 ± 14,30</i>

Tabelle 3.2: Mittleres Alter der Patienten; Angabe des mittleren Alters und der Standardabweichung in Jahren

## 3.2 Methoden

Die Untersuchungen wurden prospektiv in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Marburg in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen-Marburg GmbH, Standort Marburg, vom 15. Juni 2008 bis zum 31. Dezember 2008 durchgeführt. Die Konzentration des intakten Parathormons im Serum wurde direkt vor Beginn der stationären Radioiodtherapie, am Tag 1, 3 und 5 der Therapie und einen Monat nach Beginn der Radioiodtherapie bestimmt. Die Daten wurden pseudonymisiert ausgewertet. Es wurde eine deskriptive Statistik erstellt und eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt, um zu überprüfen, ob ein signifikanter Abfall der Parathormonkonzentration im Serum unter Radioiodtherapie auftrat.

### 3.2.1 Durchführung der Untersuchungen

Die vorliegende Arbeit umfasste drei Abschnitte der Patientenversorgung im Rahmen der Radioiodtherapie:

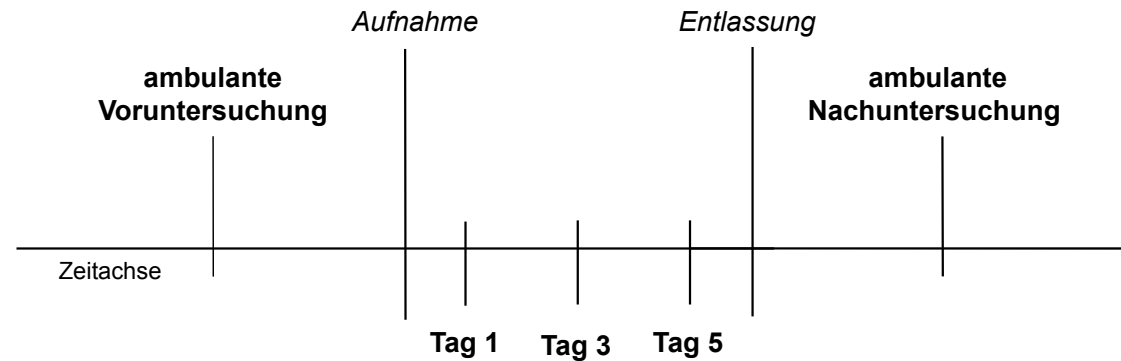
- a) ambulante Voruntersuchung der Probanden im Nuklearmedizinischen Versorgungszentrum des Universitätsklinikums Gießen-Marburg, Standort Marburg
- b) stationäre Radioiodtherapie in der Klinik für Nuklearmedizin
- c) ambulante Nachuntersuchung im Nuklearmedizinischen Versorgungszentrum

Bei der ambulanten Voruntersuchung wurde die Diagnose und die Indikation zur Radioiodtherapie mittels Klinik, Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse und Kontrolle der Laborparameter überprüft, sowie nach Durchführung des Radioiodtests die berechnete Herddosis und zu applizierende Aktivität dokumentiert. Bei Aufnahme der Probanden zur stationären Radioiodtherapie wurde eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentration des intakten Parathormons im Serum entnommen und am selben Tag anschließend mit der Radioiodtherapie begonnen. An den Tagen 1, 3 und 5 nach Beginn der Radioiodtherapie wurden weitere venöse Blutentnahmen morgens zwischen 7 h und 8 h durchgeführt, um ebenfalls die Konzentration des intakten Parathormons im Serum zu bestimmen. Zusätzlich wurde während des stationären Aufenthalts die tatsächlich erreichte Herddosis gemessen. Bei der anschließenden Nachuntersuchung wurde die Parathormonkonzentration im Serum erneut gemessen (Tabelle 3.3).

### 3.2.2 Verwendeter Parathormonassay

Die Konzentration des intakten Parathormons im Serum wurde durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen-Marburg GmbH, Standort Marburg, am Tag der Blutentnahme bestimmt. Die Messung wurde mittels des immunoenzymatischen Assays „Access Intact PTH-Immunoassay“ der Firma Beckmann Coulter vorgenommen. Der Assay arbeitet nach dem Sandwich-Prinzip. Der Referenzbereich beträgt 11 – 65 ng/l. Die Nachweisgrenze liegt bei 1 ng/l. Der Assay zeigt bei Konzentrationen von mehr als 12 ng/l einen Intraassayvariationskoeffizienten von maximal 2,6 % und einen Interassayvariationskoeffizienten von 5,8 % [BECKMAN-COULTER 2006].





<b>ambulante Voruntersuchung</b>	ambulante Voruntersuchung frühestens einen Monat vor Beginn der Radioiodtherapie
<i>Aufnahme</i>	Aufnahme zur stationären Radioiodtherapie, Bestimmung des Parathormons, danach Beginn der Radioiodtherapie
<b>Tag 1</b>	Bestimmung des Parathormons einen Tag nach Beginn der Radioiodtherapie
<b>Tag 3</b>	Bestimmung des Parathormons drei Tage nach Beginn der Radioiodtherapie
<b>Tag 5</b>	Bestimmung des Parathormons fünf Tage nach Beginn der Radioiodtherapie
<i>Entlassung</i>	Entlassung des Patienten
<b>ambulante Nachuntersuchung</b>	ambulante Kontrolluntersuchung einen Monat nach Beginn der Radioiodtherapie, Bestimmung des Parathormons

Tabelle 3.3: Zeitplan der Untersuchungen

### 3.2.3 Datenaquisition und Dokumentation

Die Daten der Patienten wurden pseudonymisiert ausschließlich innerhalb der Abteilung ausgewertet. Die Datenerfassung erfolgte in einer Datenbank der Softwareanwendung Microsoft Access 2003, die fortlaufend eine Patientennummer vergab. In einer Liste wurden die Patientenstammdaten nicht digital gespeichert und der Patientennummer der Datenbank zugeordnet. Es wurden das Alter der Patienten, das Geschlecht, die Diagnose sowie relevante Nebendiagnosen, der Zeitpunkt der ambulanten Voruntersuchung, der Beginn der Radioiodtherapie und der Zeitpunkt der Nachuntersuchung erfasst. Des Weiteren wurde die Parathormonkonzentration im Serum zu den in Tabelle 3.3 aufgeführten Zeitpunkten, die berechnete und die tatsächliche Zieldosis dokumentiert.

### 3.2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Mithilfe der Diplom-Mathematikerin Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld des Instituts für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg, Direktor Prof. Dr. Helmut Schäfer. Dabei wurden die Anwendungen Microsoft Excel 2003 und die Statistiksoftware R verwendet und die Daten der gesamten Patientengruppe, der Patienten mit vollständigem Datensatz, sowie die Daten der einzelnen Subgruppen ausgewertet. Es wurde eine deskriptive Statistik erstellt, die die Alters- und Geschlechterverteilung, das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie sowie die Mittelwerte und die Standardabweichung der Ergebnisse zu den einzelnen Messzeitpunkten beinhaltet.

Es wurden die Werte der Parathormonkonzentration im Serum vor Radioiodtherapie mit denen unter und nach Radioiodtherapie innerhalb einer Gruppe und zwischen den Gruppen verglichen. Zur Berechnung, ob es einen signifikanten Abfall der Parathormonkonzentration im Serum über alle Daten bis zum Tag 3 der Therapie gab, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Aufgrund der Gruppengröße wurde hier eine Normalverteilung angenommen. Veränderungen der Parathormonkonzentration im Serum innerhalb der Gruppen im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten wurden auf Signifikanz mit dem t-Test für gepaarte Stichproben überprüft. Zur Berechnung, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem Abfall der Parathormonkonzentration im Serum zwischen den Patientengruppen bestand,

diente die zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA). Für alle Analysen galt ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant. Es folgte eine graphische Darstellung der Ergebnisse unter Hilfe des Softwareprogramms Microsoft Excel 2003.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gesamte Patientengruppe

Die gesamte Studienpopulation umfasst 105 Patienten, davon 75 Frauen und 30 Männer. Bei fünf Patientinnen kam es unter Therapie, d. h. am Tag 1, 3 und/oder 5 der Radioiodtherapie zu einem Anstieg der Parathormonkonzentration im Serum, davon waren drei an einer disseminierten, eine an einer unifokalen Autonomie und eine Patientin an einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow erkrankt. Bei einem Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow blieb die Parathormonkonzentration im Serum unter Radioiodtherapie unverändert, alle anderen 99 Patienten zeigten unter Radioiodtherapie einen Abfall der Parathormonkonzentration. Bei 73 Patienten lag der relative Abfall unter Radioiodtherapie zwischen 1 und 50 %, bei 26 Patienten war der Abfall größer als 50 %.

#### 4.1.1 Verlauf der Parathormonkonzentration im Serum

Die Parathormonkonzentration im Serum aller 105 Patienten betrug vor Beginn der Radioiodtherapie im Mittel  $48,99 \pm 24,05$  ng/l, am Tag 1 nach Radioiodgabe  $34,09 \pm 16,25$  ng/l, am Tag 3  $32,74 \pm 14,11$  ng/l, am Tag 5  $37,02 \pm 21,52$  ng/l und bei der Nachuntersuchung  $44,62 \pm 20,54$  ng/l (Abbildung 4.1). Die Ausgangskonzentration der 30 Männer lag im Mittel bei  $49,67 \pm 21,94$  ng/l, die der 75 Frauen bei  $48,72 \pm 24,68$  ng/l.

Der absolute Abfall vom prätherapeutischen Ausgangswert zum Tag 1 betrug im Mittel  $15,68 \pm 14,76$  ng/l ( $28,47 \pm 20,02$  %), zum Tag 3  $15,71 \pm 16,50$  ng/l ( $27,54 \pm 22,79$  %) und zum Tag 5  $13,57 \pm 15,18$  ng/l ( $23,11 \pm 24,84$  %). Die größte Differenz besteht zwischen dem Ausgangswert und dem Wert von Tag 3. Einen Monat nach dem Beginn der Radioiodtherapie war die Parathormonkonzentration im Serum durchschnittlich noch um  $4,16 \pm 15,84$  ng/l ( $1,24 \pm 31,35$  %) erniedrigt (Tabelle 4.1).

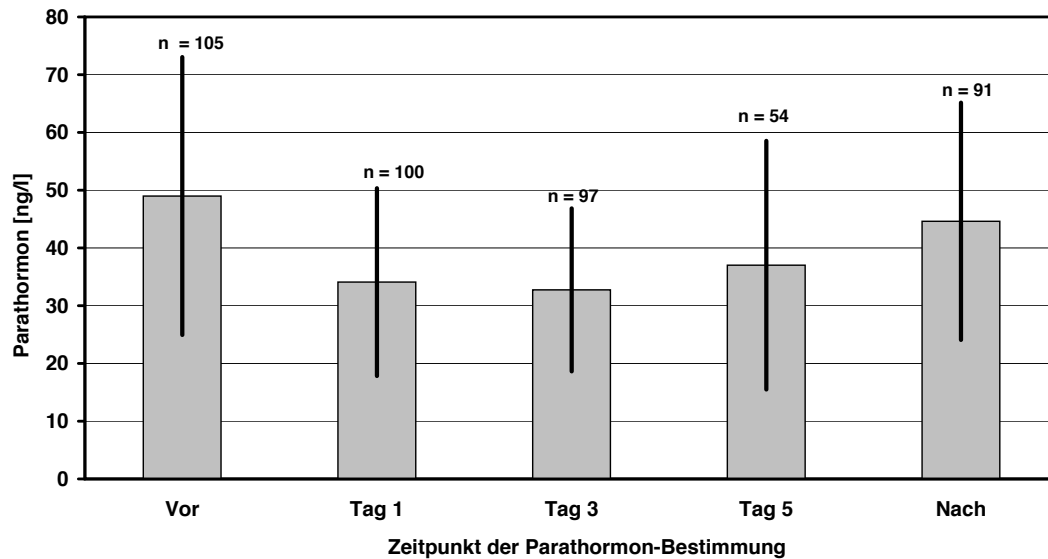


Abbildung 4.1: Parathormonverlauf der gesamten Patientengruppe unter Radioiodtherapie; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

Zeitpunkt	Anzahl Probanden	PTH <sup>1)</sup> [ng/l]	absoluter Abfall [ng/l]	relativer Abfall [%]	p-Wert
Vor	105	48,99 ± 24,05			
Tag 1	100	34,09 ± 16,25	15,68 ± 14,76	28,47 ± 20,02	< 0,0001
Tag 3	97	32,74 ± 14,11	15,71 ± 16,50	27,54 ± 22,79	< 0,0001
Tag 5	54	37,02 ± 21,52	13,57 ± 15,18	23,11 ± 24,84	
Nach	91	44,62 ± 20,54	4,16 ± 15,84	1,24 ± 31,35	

<sup>1)</sup>PTH = Parathormon

Tabelle 4.1: Parathormonkonzentration, absoluter und relativer Abfall der Parathormonkonzentration im Serum unter Radioiodtherapie und der entsprechenden Standardabweichungen; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle, Angabe der p-Werte des Student t-Test für gepaarte Stichproben

Von den 105 Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden, liegen bei 47 Probanden zu allen geplanten Zeitpunkten (vor Radioiodtherapie, am Tag 1, 3 und 5 der Therapie und nach Therapie) die Werte der Parathormonkonzentration im Serum vor. Bei diesen 47 Probanden liegt die Parathormonkonzentration im Serum vor Therapie im Durchschnitt bei  $50,64 \pm 26,58$  ng/l, am Tag 1 der Therapie bei  $34,96 \pm 17,91$  ng/l, am Tag 3 bei  $32,98 \pm 17,38$  ng/l, am Tag 5 bei  $37,26 \pm 22,58$  ng/l und nach Therapie bei  $45,72 \pm 24,77$  ng/l (Abbildung 4.2).

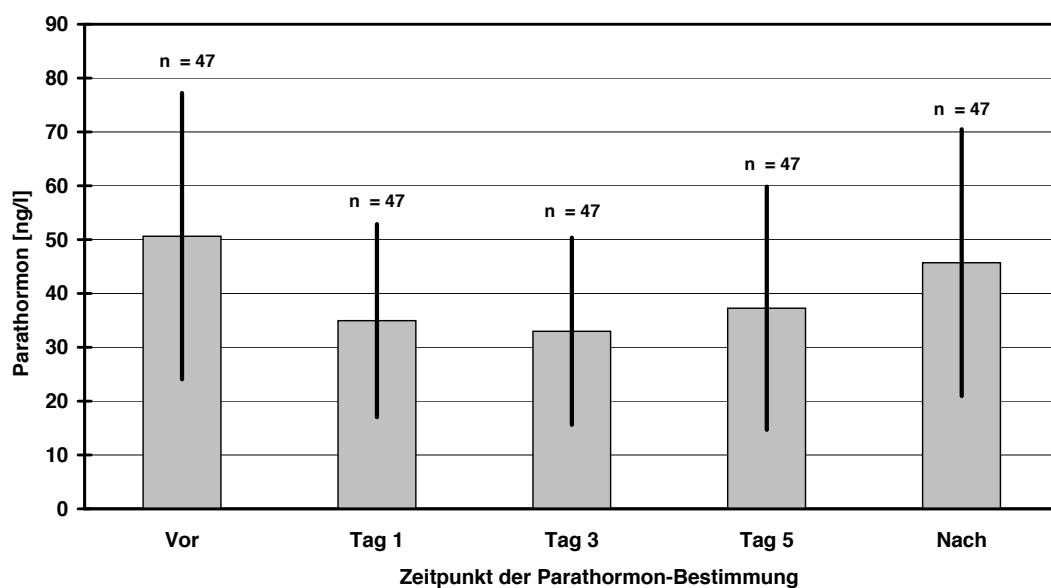


Abbildung 4.2: Parathormonverlauf aller Probanden mit vollständiger Messreihe [ $n = 47$ ]; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) über alle Daten bis zum Tag 3 zeigte einen signifikanten Abfall der Parathormonkonzentration im Serum ( $p < 0,0001$ ). Zur Überprüfung, zu welchen Zeitpunkten der Abfall eine Signifikanz aufweist, wurden Nachtests in Form vom Student t-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Diese ergaben einen statistisch signifikanten Abfall der Mittelwerte der Parathormonkonzentration im Serum vor Therapie zu den Mittelwerten am Tag 1 ( $p < 0,0001$ ) und am Tag 3 ( $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4.1). Der zu beobachtende Abfall der Parathormonkonzentration im Serum zwischen Tag 1 und Tag 3 erwies sich als nicht signifikant ( $p = 0,4411$ ).

### 4.1.2 Aktivität und Herddosis

Den 105 Probanden wurde eine Aktivität zwischen 503 und 2122 MBq appliziert. Es ergibt sich eine mittlere Aktivität von  $1341,43 \pm 459,16$  MBq.

Bei 101 Probanden ist die Herddosis der Schilddrüse unter Radioiodtherapie gemessen worden. Sie reicht von 72 bis 1476 Gy und liegt im Mittel bei  $422,53 \pm 245,56$  Gy, die durchschnittliche Aktivität dieser 101 Probanden liegt bei  $1340,78 \pm 454,75$  MBq (Tabelle 4.2).

<i>Diagnose</i>	<i>Aktivität [MBq]</i>	<i>tatsächliche Herddosis [Gy]</i>
AIT <sup>1)</sup> [n=33]	$1228,00 \pm 423,71$	$470,55 \pm 268,54$
DISS <sup>2)</sup> [n=37]	$1482,73 \pm 450,88$	$290,95 \pm 141,00$
MULTI <sup>3)</sup> [n=8]	$1330,75 \pm 476,24$	$516,38 \pm 297,04$
UNI <sup>4)</sup> [n=23]	$1277,74 \pm 435,81$	$532,70 \pm 245,21$
<i>gesamt [n=101]</i>	<i><math>1340,78 \pm 454,75</math></i>	<i><math>422,53 \pm 245,56</math></i>

<sup>1)</sup>AIT = Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow

<sup>2)</sup>DISS = disseminierte Autonomie

<sup>3)</sup>MULTI = multifokale Autonomie

<sup>4)</sup>UNI = unifokale Autonomie

Tabelle 4.2: Mittlere Herddosis der Schilddrüse und Aktivität, sowie die entsprechenden Standardabweichungen während der Radioiodtherapie

In der graphischen Darstellung mittels Streudiagramm und Regressionsgeraden zeigte die Herddosis der Schilddrüse keine Korrelation mit dem Abfall der Parathormonkonzentration vom prätherapeutischen Ausgangswert bis zum Tag 3 im Serum, weder mit dem absoluten Abfall (Abbildung 4.3), noch mit dem relativen Abfall (Abbildung 4.4). Auch die Aktivität zeigte in der graphischen Darstellung keine Korrelation mit dem absoluten oder relativen Abfall des Parathormons vom prätherapeutischen Ausgangswert zum Tag 3 (Abbildung 4.5 und 4.6).

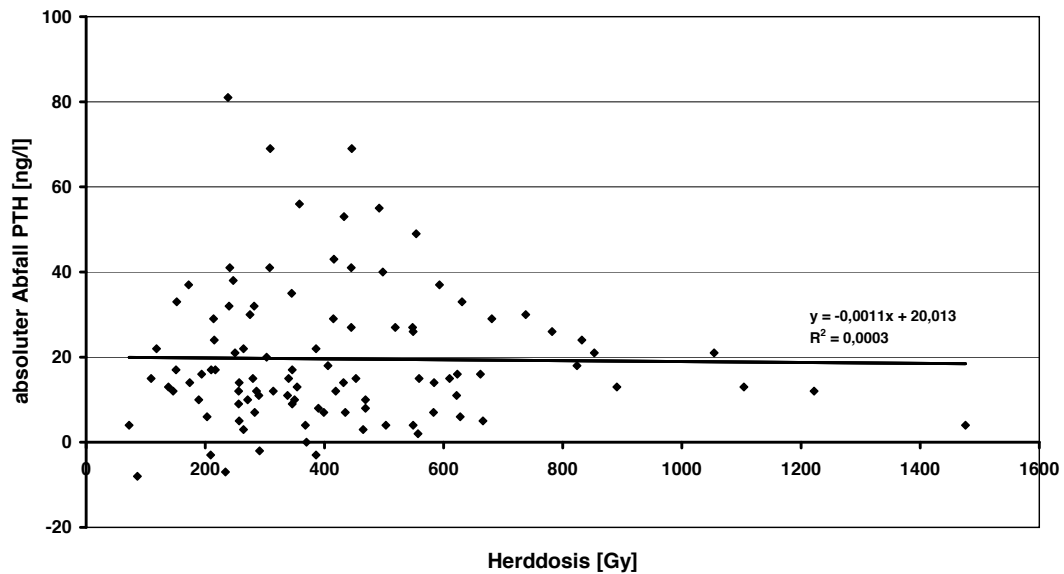


Abbildung 4.3: Streudiagramm und Regressionsgerade zum Zusammenhang zwischen Herddosis und absolutem Abfall der Parathormonkonzentration (PTH) im Serum unter Radioiodtherapie [ $n = 101$ ]; Angabe der linearen Regressionsgleichung und des Regressionskoeffizienten

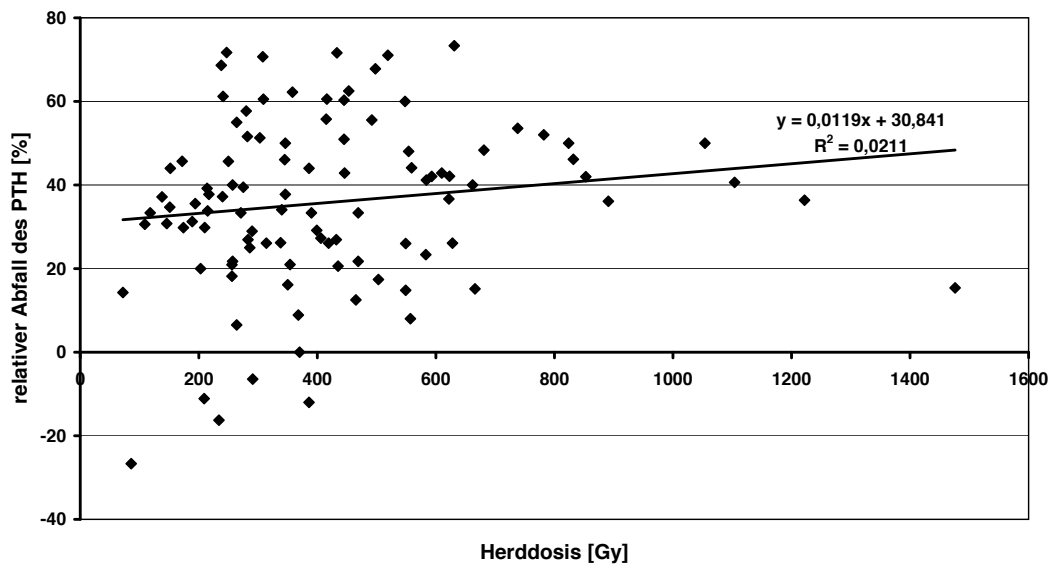


Abbildung 4.4: Streudiagramm und Regressionsgerade zum Zusammenhang zwischen Herddosis und relativem Abfall der Parathormonkonzentration (PTH) im Serum unter Radioiodtherapie [ $n = 101$ ]; Angabe der linearen Regressionsgleichung und des Regressionskoeffizienten



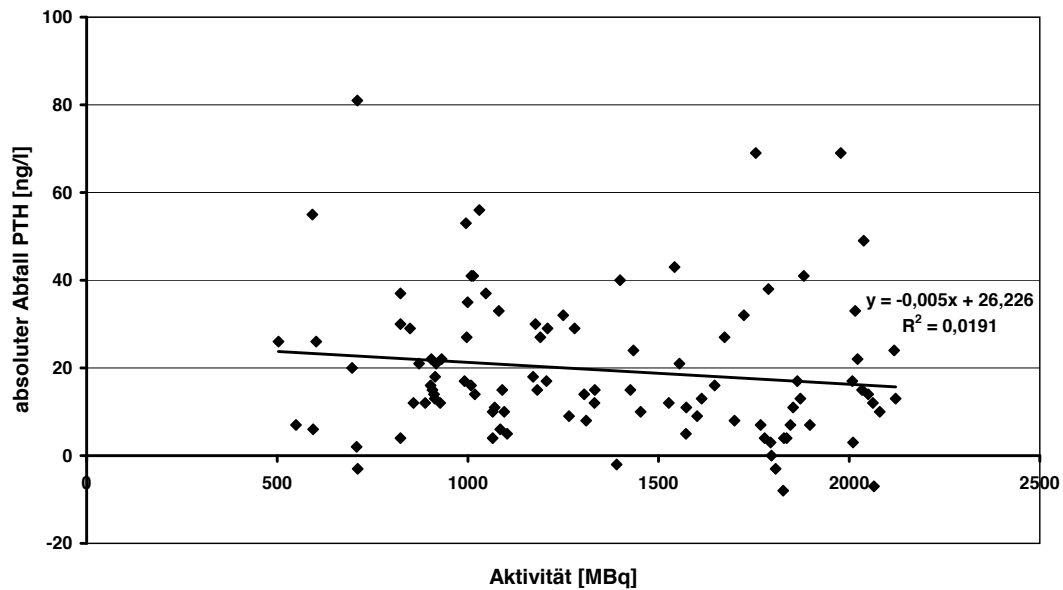


Abbildung 4.5: Streudiagramm und Regressionsgerade zum Zusammenhang zwischen Aktivität und absolutem Abfall der Parathormonkonzentration (PTH) im Serum unter Radioiodtherapie [ $n = 105$ ]; Angabe der linearen Regressionsgleichung und des Regressionskoeffizienten

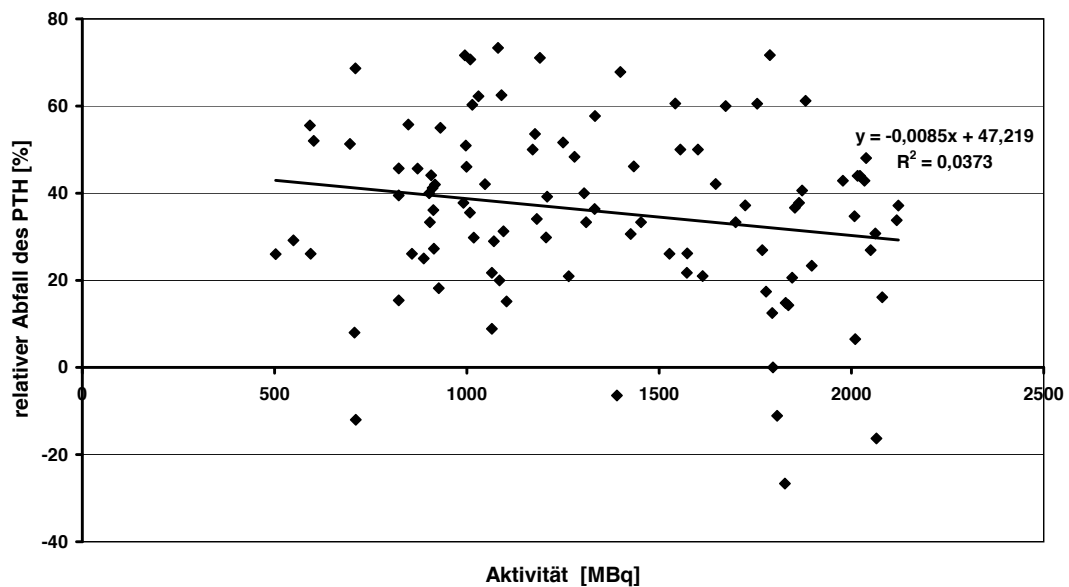


Abbildung 4.6: Streudiagramm und Regressionsgerade zum Zusammenhang zwischen Aktivität und relativem Abfall der Parathormonkonzentration (PTH) im Serum unter Radioiodtherapie [ $n = 105$ ]; Angabe der linearen Regressionsgleichung und des Regressionskoeffizienten

## 4.2 Subgruppen

### 4.2.1 Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow

Die Subgruppe der an einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow erkrankten Probanden umfasst 37 Probanden (32 Frauen und 5 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von  $48,03 \pm 12,64$  Jahren. Den 37 Probanden wurde im Durchschnitt eine Aktivität von  $1242,03 \pm 442,16$  MBq appliziert. Bei 34 Probanden wurde die Herddosis der Schilddrüse unter Radioiodtherapie gemessen, sie betrug  $470,55 \pm 264,44$  Gy.

Die Parathormonkonzentration im Serum bei den 37 Probanden lag im Mittel vor Therapie bei  $46,46 \pm 22,04$  ng/l, am Tag 1 nach der Radioiodgabe bei  $30,86 \pm 15,15$  ng/l, am Tag 3 bei  $29,46 \pm 11,61$  ng/l, am Tag 5 bei  $29,26 \pm 9,40$  ng/l und nach Therapie bei  $42,24 \pm 15,44$  ng/l (Abbildung 4.7).

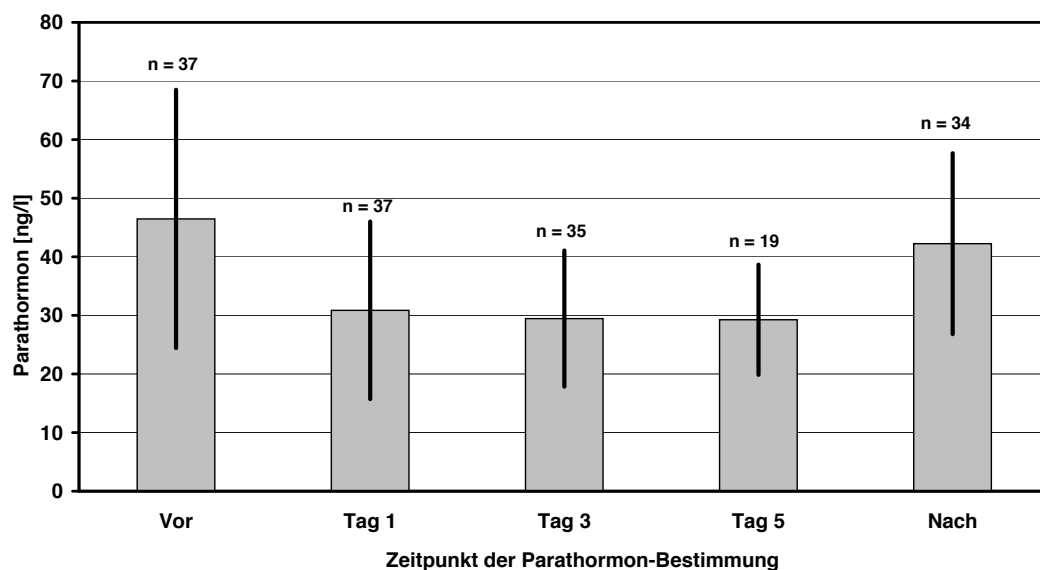


Abbildung 4.7: Parathormonverlauf bei Probanden mit einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

Es liegen bei 18 Probanden zu allen Messzeitpunkten die Parathormonkonzentrationen im Serum vor. Bei diesen Probanden lag vor Beginn der Radioiodtherapie die Parathormonkonzentration im Durchschnitt bei  $44,78 \pm 16,77$  ng/l, am Tag 1 der Therapie bei  $29,39 \pm 13,45$  ng/l, am Tag 3 bei  $25,50 \pm 10,79$  ng/l, am Tag 5 bei  $29,83 \pm 9,33$  ng/l und nach Therapie bei  $39,61 \pm 13,96$  ng/l (Abbildung 4.8 und 4.9).

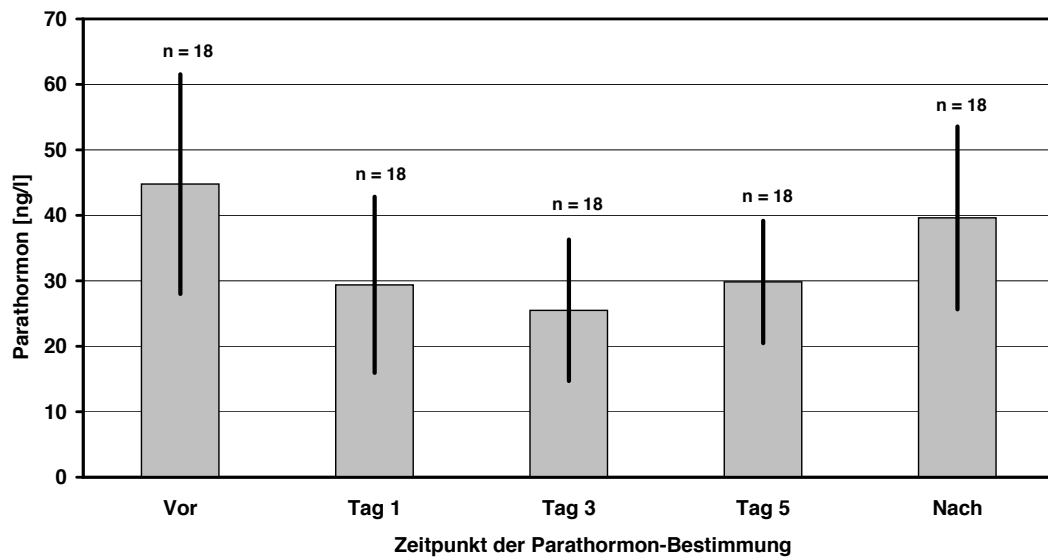


Abbildung 4.8: Parathormonverlauf bei Probanden mit einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow und vollständigem Datensatz [ $n = 18$ ]; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

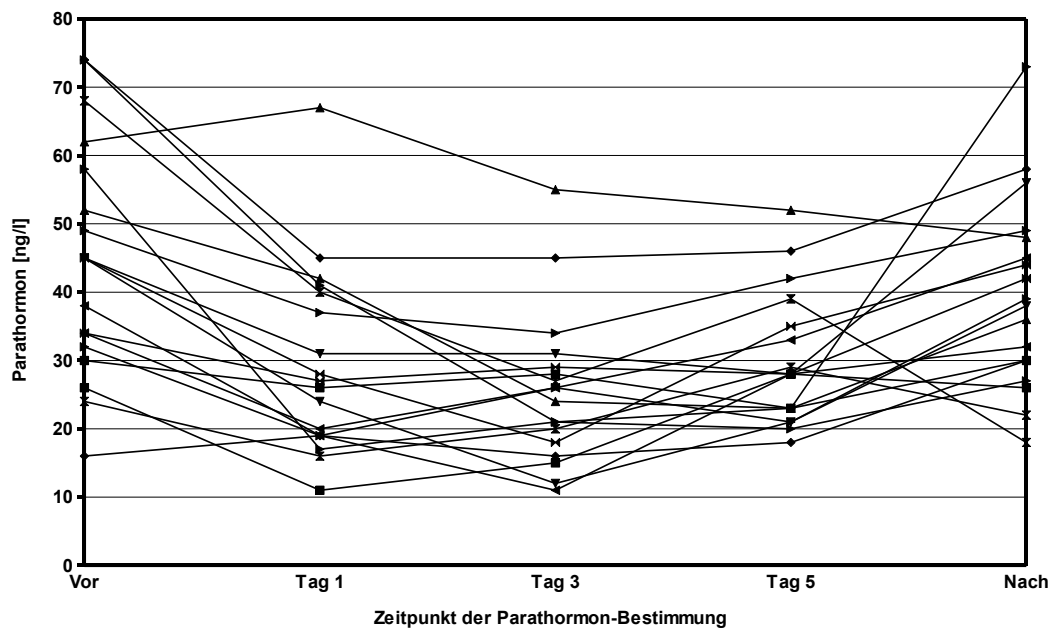


Abbildung 4.9: Individueller Verlauf der Parathormonkonzentration im Serum bei Probanden mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow [ $n = 18$ ]; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

### 4.2.2 Disseminierte Autonomie

Die Subgruppe der an einer disseminierten Autonomie erkrankten Probanden umfasst 37 Probanden (25 Frauen und 12 Männer) mit einem Altersdurchschnitt von  $69,30 \pm 9,63$  Jahren. Sie erhielten durchschnittlich eine Aktivität von  $1482,73 \pm 450,88$  MBq und die tatsächlich erreichte Herddosis der Schilddrüse betrug  $290,95 \pm 139,09$  Gy.

Die Parathormonkonzentration im Serum der 37 Probanden betrug vor Beginn der Radioiodtherapie im Durchschnitt  $49,11 \pm 20,52$  ng/l, am Tag 1 der Therapie  $37,31 \pm 14,42$  ng/l, am Tag 3  $35,49 \pm 13,83$  ng/l, am Tag 5  $36,13 \pm 19,01$  ng/l und nach der Therapie  $44,06 \pm 16,45$  ng/l (Abbildung 4.10).

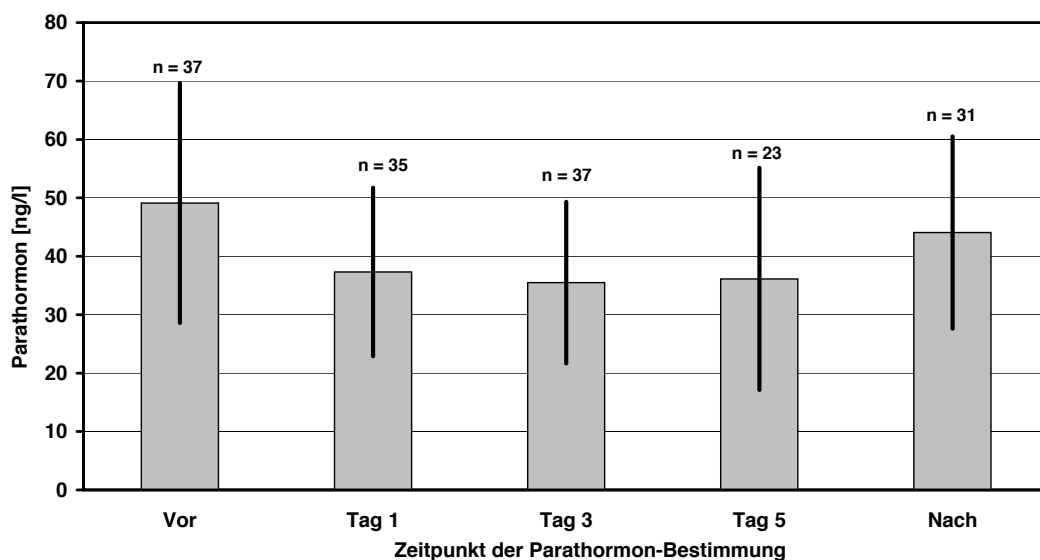


Abbildung 4.10: Parathormonverlauf bei Probanden mit disseminierter Autonomie; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

Es liegen bei 20 Probanden alle Messwerte vollständig vor. Bei diesen Probanden betrug die Parathormonkonzentration im Serum vor Therapiebeginn im Durchschnitt  $50,65 \pm 21,62$  ng/l, am Tag 1 der Therapie  $37,85 \pm 15,77$  ng/l, am Tag 3  $37,65 \pm 17,02$  ng/l, am Tag 5  $36,90 \pm 18,58$  ng/l und nach der Therapie  $44,20 \pm 17,36$  ng/l (Abbildung 4.11).

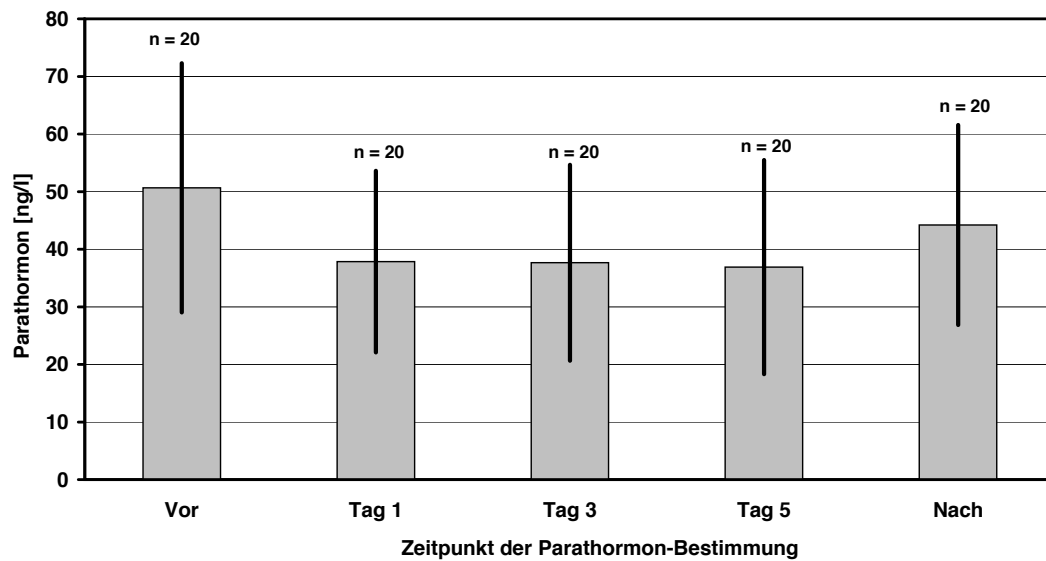


Abbildung 4.11: Parathormonverlauf der Probanden mit dissezierter Autonomie und vollständiger Messreihe [ $n = 20$ ]; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

#### 4.2.3 Multifokale Autonomie

Die Subgruppe der an einer multifokalen Autonomie erkrankten Probanden bestand aus 8 Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von  $67,25 \pm 5,87$  Jahren. Bei 4 der Patientinnen liegen alle Messwerte vor. Die Probandinnen erhielten im Durchschnitt eine Aktivität von  $1330,75 \pm 476,24$  MBq und die unter Therapie gemessene Herddosis der Schilddrüse lag bei  $516,38 \pm 277,86$  Gy.

Die Parathormonkonzentration im Serum der 8 Probandinnen lag vor Beginn der Radioiodtherapie im Durchschnitt bei  $67,00 \pm 43,08$  ng/l, am Tag 1 der Therapie bei  $41,57 \pm 27,82$  ng/l, am Tag 3 bei  $38,88 \pm 22,78$  ng/l, am Tag 5 bei  $68,25 \pm 45,77$  ng/l und nach der Therapie bei  $69,50 \pm 48,75$  ng/l (Abbildung 4.12). Die 4 Probandinnen mit vollständiger Messreihe hatten vor Beginn der Radioiodtherapie im Durchschnitt eine Parathormonkonzentration im Serum von  $86,25 \pm 54,34$  ng/l, am Tag 1 der Therapie eine von  $52,75 \pm 32,57$  ng/l, am Tag 3 eine von  $50,25 \pm 27,57$  ng/l, am Tag 5 eine von  $68,25 \pm 45,77$  ng/l und nach der Therapie eine Konzentration von  $86 \pm 52,33$  ng/l (Abbildung 4.13).

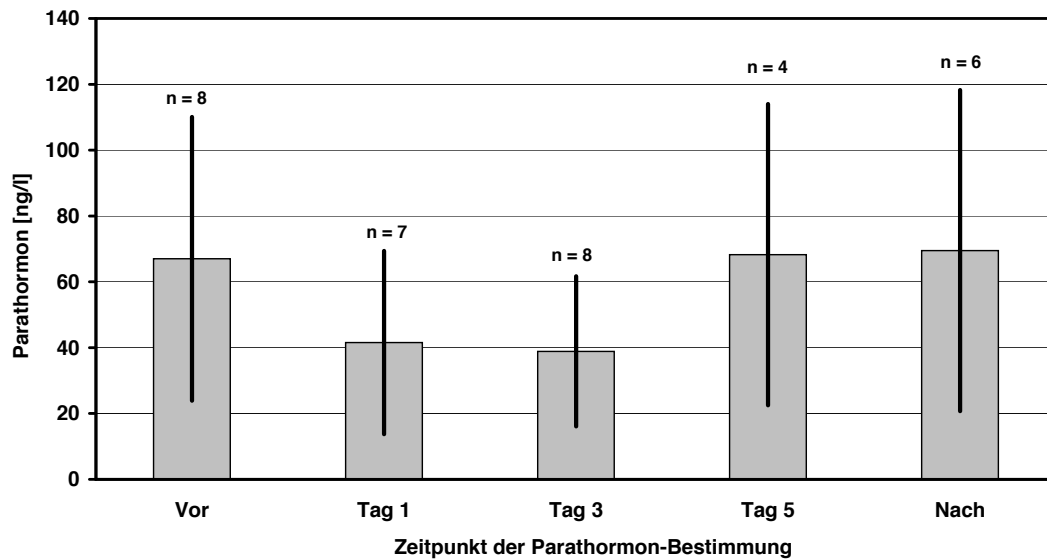


Abbildung 4.12: Parathormonverlauf bei Probanden mit multifokaler Autonomie; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

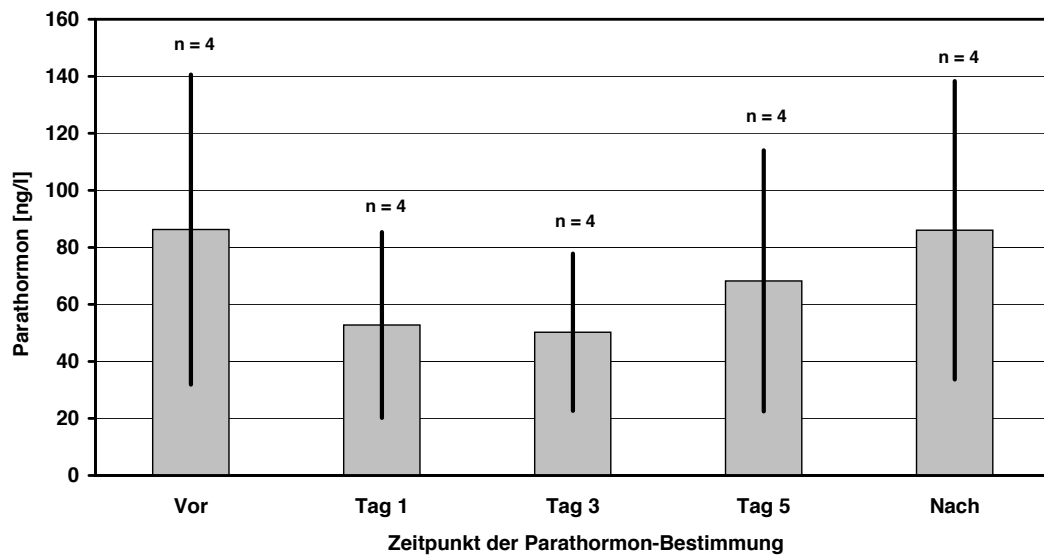


Abbildung 4.13: Parathormonverlauf bei Probanden mit multifokaler Autonomie und vollständiger Messreihe [ $n = 4$ ]; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

#### 4.2.4 Unifokale Autonomie

Die Gruppe mit der Diagnose unifokale Autonomie besteht aus 23 Patienten, 10 Frauen und 13 Männer, mit einem mittleren Alter von  $64,61 \pm 10,82$  Jahren. Es konnten bei 5 Probanden alle Messwerte erfasst werden. Die Aktivität der 23 Probanden betrug im Mittel  $1277,74 \pm 435,81$  MBq und Herddosis der Schilddrüse  $532,7 \pm 239,82$  Gy.

Vor Therapiebeginn betrug die Parathormonkonzentration der 23 Probanden im Durchschnitt  $46,61 \pm 19,56$  ng/l, am Tag 1 nach Radioiodgabe  $31,90 \pm 13,31$  ng/l, am Tag 3  $28,94 \pm 12,92$  ng/l, am Tag 5  $33,67 \pm 19,41$  ng/l und nach der Therapie  $42,05 \pm 13,07$  ng/l (Abbildung 4.14).

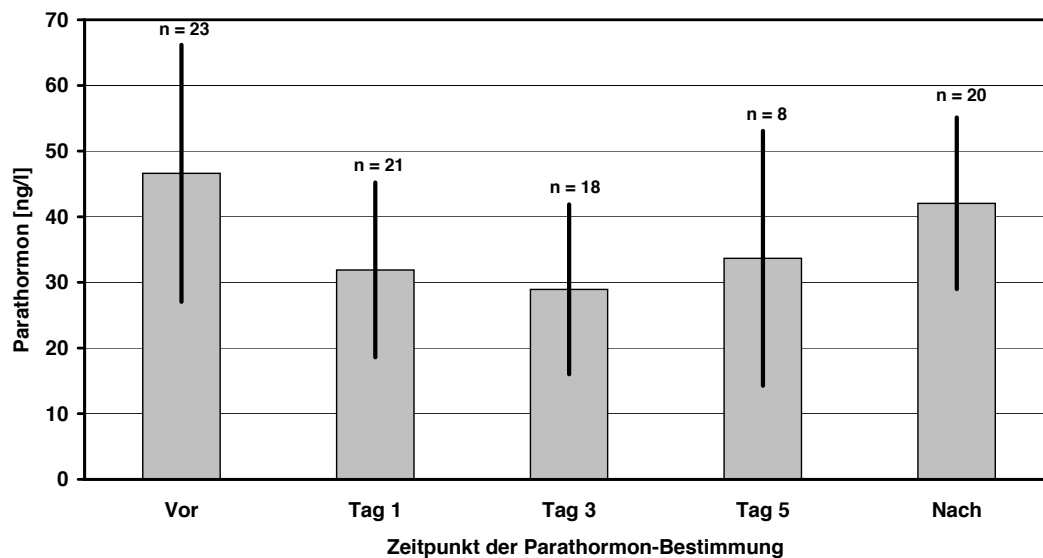


Abbildung 4.14: Parathormonverlauf bei Probanden mit unifokaler Autonomie; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

Bei den 5 Probanden mit vollständiger Messreihe betrug vor Beginn der Radioiodtherapie die Parathormonkonzentration im Durchschnitt  $43,20 \pm 7,78$  ng/l, am Tag 1 der Therapie  $29,20 \pm 5,04$  ng/l, am Tag 3  $27,40 \pm 5,89$  ng/l, am Tag 5 der Therapie  $40,60 \pm 18,51$  ng/l und nach der Therapie  $41,60 \pm 11,24$  ng/l (Abbildung 4.15).

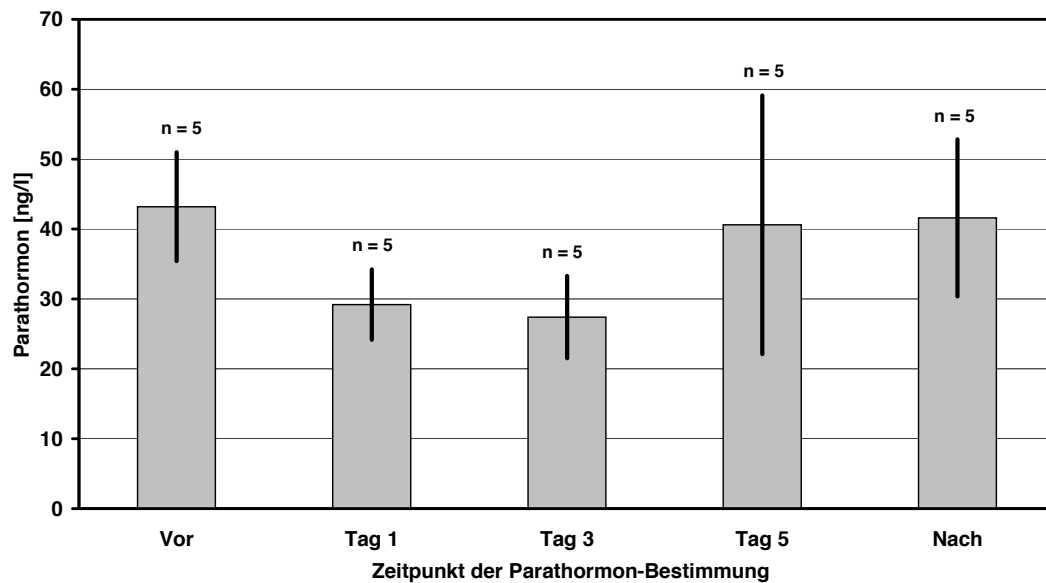


Abbildung 4.15: Parathormonverlauf der Probanden mit unifokaler Autonomie und vollständiger Messreihe [ $n = 5$ ]; vor, ein bis fünf Tage nach Gabe der Aktivität und Abschlusskontrolle

### 4.3 Unterschiede im Parathormonverlauf zwischen den Subgruppen

Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Diese bestätigte den Zeiteffekt für den Verlauf der Parathormonkonzentration im Serum, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Abfall der Parathormonkonzentration im Serum für die Verläufe der einzelnen Patientengruppen ( $p=0,32$ ). Eine Zusammenfassung des Verlaufs der Parathormonkonzentration im Serum aller Probanden zeigt Tabelle 4.3.



<b>Parathormonverlauf unter Radioiodtherapie (gesamte Studienpopulation)</b>					
<i>Diagnose</i>	<i>Vor</i>	<i>Tag 1</i>	<i>Tag 3</i>	<i>Tag 5</i>	<i>Nach</i>
AIT <sup>1)</sup> [n=37]	46,46 ± 22,04	30,86 ± 15,15	29,46 ± 11,61	29,26 ± 9,40	42,24 ± 15,44
DISS <sup>2)</sup> [n=37]	49,11 ± 20,52	37,31 ± 14,42	35,49 ± 13,83	36,13 ± 19,01	44,06 ± 16,45
MULTI <sup>3)</sup> [n=8]	67,00 ± 43,08	41,57 ± 27,82	38,88 ± 22,78	68,25 ± 45,77	69,50 ± 48,75
UNI <sup>4)</sup> [n=23]	46,61 ± 19,56	31,90 ± 13,31	28,94 ± 12,92	33,67 ± 19,41	42,05 ± 13,07
<i>gesamt [n=105]</i>	<i>48,99 ± 24,05</i>	<i>34,09 ± 16,25</i>	<i>32,74 ± 14,11</i>	<i>37,02 ± 21,52</i>	<i>44,62 ± 20,54</i>

<b>Parathormonverlauf unter Radioiodtherapie (Probanden mit vollständiger Messreihe)</b>					
<i>Diagnose</i>	<i>Vor</i>	<i>Tag 1</i>	<i>Tag 3</i>	<i>Tag 5</i>	<i>Nach</i>
AIT <sup>1)</sup> [n=18]	44,78 ± 16,77	29,39 ± 13,45	25,50 ± 10,79	29,83 ± 9,33	39,61 ± 13,96
DISS <sup>2)</sup> [n=20]	50,65 ± 21,62	37,85 ± 15,77	37,65 ± 17,02	36,90 ± 18,58	44,20 ± 17,36
MULTI <sup>3)</sup> [n=4]	86,25 ± 54,34	52,75 ± 32,57	50,25 ± 27,57	68,25 ± 45,77	86,00 ± 52,33
UNI <sup>4)</sup> [n=5]	43,20 ± 7,78	29,20 ± 5,04	27,40 ± 5,89	40,60 ± 18,51	41,60 ± 11,24
<i>gesamt [n=47]</i>	<i>50,64 ± 26,58</i>	<i>34,96 ± 17,91</i>	<i>32,98 ± 17,38</i>	<i>37,26 ± 22,58</i>	<i>45,72 ± 24,77</i>

<sup>1)</sup>AIT = Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow, <sup>2)</sup>DISS = disseminierte Autonomie

<sup>3)</sup>MULTI = multifokale Autonomie, <sup>4)</sup>UNI = unifokale Autonomie

Tabelle 4.3: Parathormonverlauf unter Radioiodtherapie; Angabe der mittleren Konzentration des intakten Parathormons und der Standardabweichung im Serum vor, während und nach Radioiodtherapie in ng/l

## 5 Diskussion

### 5.1 Abfall des Parathormons unter Radioiodtherapie

Bisher wird davon ausgegangen, dass die Radioiodtherapie ein sicheres Verfahren zur Behandlung benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen darstellt, das durch die selektive Anreicherung des  $^{131}\text{I}$  in differenziertem Schilddrüsengewebe und der nachfolgenden Zerstörung des Gewebes eine Ausschaltung der Schilddrüsenerkrankung ohne Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes ermöglicht.

Die vorliegende Arbeit zeigt unter der Therapie einen Abfall der Parathormonkonzentration im Serum. Dieser Abfall tritt bei fast allen Probanden (99 von 105 Probanden) auf und ist bisher in diesem Umfang noch nicht beschrieben worden. Mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA konnte belegt werden, dass der Abfall für die gesamte Patientengruppe signifikant ist. Im individuellen Verlauf belegte der Student t-Test die Signifikanz des Abfalls vom prätherapeutischen Ausgangswert zum Tag 1 und zum Tag 3 unter Radioiodtherapie. Die Parathormonkonzentration im Serum erreichte am Tag 3 der Radioiodtherapie ihr Minimum und stieg bis zur Nachkontrolle wieder an, sie ist, verglichen mit dem Ausgangswert, aber immer noch signifikant erniedrigt.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden in der vorliegenden Arbeit mit einem Altersdurchschnitt von  $60,62 \pm 14,30$  Jahren und einem Frauenanteil von ca. 72% ist repräsentativ für die Patienten einer Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. Es werden überwiegend Frauen älter als 60 Jahre mit einer Radioiodtherapie behandelt, was sich durch die Geschlechterverteilung benigner Schilddrüsenerkrankungen und durch die mit dem Alter zunehmende Autonomieprävalenz erklären lässt [HURLEY, GHARIB 1996].

Von den 105 untersuchten Patienten liegen nur bei 47 Patienten zu allen geplanten Zeitpunkten die Parathormonkonzentration im Serum vor. Die Gründe für die fehlenden Daten sind eine verkürzte stationäre Verweildauer und Nachkontrollen außerhalb des Universitätsklinikums: Viele Patienten hatten eine kürzere stationäre Verweildauer als die für die Studie geplanten fünf Tage, da sie

schon früher die für die ambulante Weiterbehandlung zulässige Dosisleistung von 1 mSv/Jahr [STRSCHV 2007] in einem Meter Abstand unterschritten hatten. Daher konnte bei diesen Probanden die Werte der Parathormonkonzentration im Serum unter Radioiodtherapie nur bis zum Entlassungstag bestimmt werden. Bei einigen Patienten wurde die Nachkontrolle aufgrund der großen Entfernung des Universitätsklinikums vom Heimatort durch den Hausarzt bzw. den dort ansässigen Nuklearmediziner vorgenommen, so dass bei diesen Patienten die Parathormonkonzentration im Serum zur Nachkontrolle für die aktuelle Arbeit nicht erhoben werden konnte.

Aufgrund der Ergebnisse muss davon ausgegangen werden, dass die Radioiodtherapie möglicherweise einen kurzfristigen Effekt auf die Parathormonsekretion hat, der sich schon einen Tag nach Therapiebeginn mit einem Abfall der Parathormonkonzentration um ca. 16 ng/l bzw. 28 % von der Ausgangskonzentration zeigt. Die Nebenschilddrüse wird potentiell in ihrer Funktion beeinträchtigt. Da die mittlere Konzentration des Parathormons im Serum zum Zeitpunkt der Nachkontrolle im Vergleich zu der mittleren Ausgangskonzentration noch signifikant erniedrigt ist, kann angenommen werden, dass die Funktionsstörung sich nicht auf die ersten Tage unter Radioiodtherapie beschränkt, sondern bis zu einem Monat nach Beginn der Radioiodtherapie andauert. Der bis dahin wieder erfolgte Anstieg, verglichen mit den Konzentrationen am Tag 1, 3 und 5 unter Radioiodtherapie, lässt vermuten, dass die Funktionsstörung zumindest zum Teil reversibel ist.

## 5.2 Einfluss der Herddosis

Es wurde vor Beginn der Arbeit die Hypothese aufgestellt, dass es unter Radioiodtherapie mit steigender Herddosis der Schilddrüse möglicherweise zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Nebenschilddrüsenfunktion kommt, d. h. der Abfall der Parathormonkonzentration unter Radioiodtherapie müsste mit steigender Herddosis der Schilddrüse bzw. Nebenschilddrüse zunehmen.

Bei einer Radioiodtherapie zur Behandlung einer disseminierten oder multifokalen Autonomie bzw. einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow reichert sich  $^{131}\text{I}$  im Regelfall relativ homogen über das ganze Schilddrüsen Gewebe verteilt an, wohingegen sich  $^{131}\text{I}$  bei Probanden mit einer unifokalen Autonomie nur punktuell in dem einzelnen Knoten anreichert. Durch die intensivere und homogenere Strahlung müsste die Herddosis der Nebenschilddrüse und damit

möglicherweise auch deren Funktionsstörung bei einer disseminierten oder multifokalen Autonomie bzw. bei einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow größer sein als bei einer unifokalen Autonomie. Es wurde überprüft, ob es dadurch zu einem unterschiedlichen Abfall der Parathormonkonzentration im Serum zwischen den Subgruppen kommt.

Die multifaktorielle ANOVA zeigt jedoch keinen Unterschied im Abfall der Parathormonkonzentration im Serum im Vergleich zwischen den Subgruppen. Auch zeigte sich keine Korrelation zwischen der unter Therapie gemessenen Herddosis und dem absoluten bzw. relativen Abfall der Parathormonkonzentration im Serum unter Betrachtung der gesamten Patientengruppe der vorliegenden Arbeit. Somit konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden.

Allerdings konnte die in der Planungsphase dieser Arbeit berechnete Fallzahl von 66 Probanden pro Gruppe nicht realisiert werden, da das Patientenaufkommen in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Gießen-Marburg GmbH im Studienzeitraum Juni bis Dezember 2008 im Vergleich zu den Vorjahren deutlich zurückgegangen war. Daher lässt sich nicht ausschließen, dass sich bei einer höheren Fallzahl der Abfall des Parathormons zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden würde.

### 5.3 Ursachen für die Nebenschilddrüsenfunktionsstörung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, dass es unter Radioiodtherapie zu einem Abfall der Parathormonkonzentration im Serum kommt, höchstwahrscheinlich aufgrund einer akuten Nebenschilddrüsenfunktionsstörung unter Radioiodtherapie. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Funktionsstörung durch eine Schädigung der Nebenschilddrüse mit der ionisierenden Strahlung des  $^{131}\text{I}$  ausgelöst werden könnte. Die Parathormonkonzentration im Serum könnte jedoch unter der Radioiodtherapie auch durch eine Veränderung des Knochenstoffwechsels, wie sie unter Immobilisation und unter Hyperthyreose auftritt, möglicherweise erniedrigt sein. Eine weitere Ursache könnte in der zirkadianen Rhythmik des Parathormons liegen. Somit kommen als mögliche Gründe für diesen Abfall in Frage:

- Schädigung der Nebenschilddrüse durch  $^{131}\text{I}$
- Hyperthyreose unter Radioiodtherapie
- Immobilisation unter Radioiodtherapie
- zirkadiane und ultradiane Rhythmik des Parathormons

#### 5.3.1 Schädigung der Nebenschilddrüse durch $^{131}\text{I}$

Es wird diskutiert, ob nach einer Radioiodtherapie durch Exposition der Nebenschilddrüsen durch die ionisierende Strahlung des  $^{131}\text{I}$  ähnlich wie nach einer externen Radiatio das Risiko für Neoplasien in den Nebenschilddrüsen erhöht ist und ob es möglicherweise schon kurzfristig durch die ionisierende Strahlung zur Störung der Nebenschilddrüsenfunktion kommt [GUVEN et al. 2009; ROSS, NUSSBAUM 1989].

Es gibt bislang jedoch nur wenige Studien, die die Auswirkungen einer Radioiodtherapie auf die Nebenschilddrüsenfunktion untersuchten. Bei 17 Patienten mit vor Therapiebeginn hyperthyreoter Stoffwechsellage kam es nach Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen zu einem Anstieg der Parathormonkonzentration im Serum in der Regel 3 bis 6 Monate nach Therapie [ROSS, NUSSBAUM 1989]. Bei Patienten, die nach der Radioiodtherapie hypothyreot wurden, stieg das intakte Parathormon im Mittel von 29 auf 75 ng/l, bei Patienten, die euthyreot wurden, nur von 26 auf 45 ng/l. Die Kalziumkonzentration im Serum blieb über den Zeitraum konstant. Je stärker die  $\text{T}_3$ -Konzentration nach Radioiodtherapie abfiel, desto höher stieg die

Konzentration des intakten Parathormons im Serum. Die Autoren vermuten, dass der Anstieg der Parathormonkonzentration vermutlich als Reaktion auf die sich normalisierende Schilddrüsenfunktion mit Abnahme der  $T_3$ - und  $T_4$ -Konzentration erfolgte, nicht aber als Konsequenz der Strahlenbelastung der Nebenschilddrüse unter Radioiodtherapie.

Eine langfristige Änderung der Nebenschilddrüsenfunktion konnte bisher nach Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen nicht nachgewiesen werden: Bei einer Fall-Kontroll-Studie an 15 Patienten war die Konzentration des intakten Parathormon 8 bis 12 Jahre nach Radioiodtherapie im Referenzbereich und auch ein Test zur Stimulation der Parathormonausschüttung aus den Nebenschilddrüsen mit Natriumcitrat ergab bei den Patienten im Vergleich zu den 15 Probanden der Referenzgruppe keine abweichenden Ergebnisse [MORTENSEN et al. 2005].

Während es nach einer Strahlentherapie maligner Erkrankungen des Kopfes und Halses möglicherweise schon im ersten Jahr nach Therapie zu einem Anstieg der Parathormonkonzentration im Serum kommt [HOLTEN, PETERSEN 1988] (Abschnitt 2.4.1), fällt die Parathormonkonzentration nach Radioiodtherapie differenzierter Schilddrüsenerkrankungen möglicherweise ein halbes Jahr nach Therapie vorübergehend ab. Bei 19 Patienten war die Konzentration des intakten Parathormons im Serum sechs Monate nach Therapie signifikant erniedrigt und die des Phosphats signifikant erhöht. Alle Parameter hatten sich nach 12 Monaten wieder normalisiert. Die Autoren folgern, dass die Radioiodtherapie zur vorübergehenden Funktionsstörung der Nebenschilddrüse führen könne, und vermuten, dass sich die geschädigten Zellen der Nebenschilddrüsen nach 12 Monaten entweder wieder erholt haben oder eine funktionelle Kompensation durch nicht geschädigte Zellen erfolgt ist und dass diese funktionelle Kompensation eine mögliche Ursache für die spätere Entwicklung von Nebenschilddrüsenadenomen darstellen könne [GUVEN et al. 2009].

Eine zweite prospektive Studie zu den akuten Auswirkungen einer Radioiodtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome auf die Nebenschilddrüsen untersuchte an 53 konsekutiven Probanden die Funktion der Nebenschilddrüse unter Stress durch Bestimmung der Konzentration des ionisierten Kalziums im Serum nach forcierter Diurese mit Etacrynsäure. 58% der Patienten entwickelten vier bis 87 Monate nach Radioiodtherapie eine zumindest vorübergehende Hypokalzämie, einige auch einen symptomatischen Hypoparathyreoidismus mit Tetanie.

Dies deuteten die Autoren als eine mögliche Funktionsstörung der Nebenschilddrüsen nach Radioiodtherapie [GLAZEBROOK 1987].

Die vorliegende Arbeit lässt sich mit den oben genannten bisher veröffentlichten Studien zur Nebenschilddrüsenfunktion nach Radioiodtherapie nur schwer vergleichen. ROSS & NUSSBAUM schlossen in ihre Studie nur Patienten mit einer Hyperthyreose vor Beginn der Radioiodtherapie ein und bestimmten die Parathormonkonzentration im Serum erstmalig sechs Wochen nach Radioiodtherapie [1989]. Die Probanden der vorliegenden Untersuchung waren hingegen vor Therapiebeginn euthyreot und die ersten Werte sind schon am ersten Tag nach Beginn der Radioiodtherapie bestimmt worden, der letzte vier Wochen nach Beginn der Therapie.

GUVEN et al. [2009] und GLAZEBROOK [1987] untersuchten nur Patienten mit malignen Schilddrüsenerkrankungen, die eine wesentlich höhere Aktivität als die Patienten der vorliegenden Studie erhielten.

Die vorliegende Arbeit ist in ihrer Konzeption daher bisher einmalig und zeigt erstmalig in diesem Umfang, dass sich eine mögliche Nebenschilddrüsenfunktionsstörung schon in den ersten Tagen nach Beginn der Radioiodtherapie manifestiert und bis zu einem Monat nach Therapie anhält. Ob sich diese langfristig auswirkt, kann die vorliegende Studie nicht klären, da der Nachbeobachtungszeitraum nur einen Monat umfasste.

### 5.3.2 Hyperthyreose unter Radioiodtherapie

Die Zerstörung des Schilddrüsengewebes durch die ionisierende Strahlung kann unter Radioiodtherapie zu einer vermehrten Freisetzung und zu einem Anstieg der Schilddrüsenhormone im Serum bis hin zu einer thyreotoxischen Krise führen [MCDERMOTT et al. 1983]. 10 bis 20% der Patienten mit einer Hyperthyreose leiden begleitend unter einer milden Hyperkalzämie, die normalerweise nach Behandlung der Hyperthyreose wieder verschwindet [GOGAKOS et al. 2010]. Die genaue Pathogenese ist nicht geklärt, vermutlich beruht die Hyperkalzämie jedoch auf einem gesteigerten Knochenstoffwechsel unter Hyperthyreose, der zu einer übermäßigen Knochenresorption und zu einem übermäßigen Knochenverlust führen kann, wodurch die Kalziumkonzentration im Serum ansteigt [GOGAKOS et al. 2010]. Die Konzentration des intakten Parathormons im Serum fällt in Folge des negativen Feedback-Mechanismus ab. Sie ist bei Patienten mit

einer Hyperthyreose im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant erniedrigt [GIOVANELLA et al. 2010; MOSEKILDE, CHRISTENSEN 1977] und steigt nach erfolgreicher Therapie der Hyperthyreose wieder an [GIOVANELLA et al. 2010].

Es ist berichtet worden, dass es unter Radioiodtherapie zur Behandlung eines Morbus Basedow ohne thyreostatische Therapie in hyperthyreoter Stoffwechsellaage in den ersten zwei Wochen nach dem Beginn der Radioiodtherapie zu einem signifikanten Abfall der  $fT_3$ - und  $fT_4$ -Konzentrationen im Serum kommt, vermutlich durch eine verringerte Aktivität der Deiodinase unter Radioiodtherapie. Bei Patienten, die bis 4 bzw. 6 Tage vor Beginn der Radioiodtherapie thyreostatisch mit Methimazol therapiert worden waren, stiegen jedoch die Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone im Serum nach Absetzen der thyreostatischen Therapie an. Der größte Teil des Anstiegs erfolgte in den Tagen nach dem Absetzen der thyreostatischen Therapie und vor Beginn der Radioiodtherapie, allerdings stiegen die Hormone auch nach Beginn der Radioiodtherapie in den ersten Tagen weiter an, bevor sie im weiteren Verlauf wieder abfielen. Vermutlich beruhte dieser Anstieg auf dem Aussetzen der thyreostatischen Therapie und nicht auf einer Zellzerstörung durch die Radioiodtherapie [ANDRADE et al. 1999; BURCH et al. 2001].

Demnach stellt sich die Frage, ob der Abfall der Parathormonkonzentration im Serum unter Radioiodtherapie auch bei der vorliegenden Studie durch einen Anstieg der Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone im Serum bedingt sein kann.

Die Schilddrüsenstoffwechsellaage der Patienten der vorliegenden Arbeit ist unter Radioiodtherapie nicht erhoben worden, daher wurden zur Überprüfung weitere Recherchen vorgenommen. Es wurde die Schilddrüsenstoffwechsellaage bei 13 weiteren Patienten einer Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Gießen-Marburg, Standort Marburg am Tag der stationären Aufnahme vor Beginn der Radioiodtherapie und am Tag 3 unter Therapie überprüft. Davon litten 5 Patienten an einer unifokalen, 3 an einer disseminierten, 3 an einer multifokalen Autonomie und 2 an einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow. Bei diesen Patienten bestätigte sich der Abfall der Parathormonkonzentration im Serum um im Mittel 22 % vom prätherapeutischen Ausgangswert zum Tag 3 der Radioiodtherapie, die Konzentration des TSH und des  $fT_3$  im Serum veränderte sich im Vergleich des prätherapeutischen Werts mit dem Wert von Tag 3 nicht, die des  $fT_4$  im Serum stieg um ca. 12 % an (Tabelle 5.1).



Es lässt sich für die Patienten der vorliegenden Studie nicht ganz ausschließen, dass es unter Radioiodtherapie zu einer Veränderung der Stoffwechsellage kam, die oben genannten Ergebnisse lassen es jedoch unwahrscheinlich erscheinen, gerade da sich bei den 13 Patienten die Konzentration des  $\text{fT}_3$  im Serum als sehr konstant erwies.

<i>Hormon</i>	<i>vor Therapie</i>	<i>Tag 3</i>	<i>Referenzbereich</i>
Parathormon [ng/l]	$39,50 \pm 19,27$	$30,75 \pm 12,30$	11 – 65
TSH [mU/l]	$0,08 \pm 0,15$	$0,07 \pm 0,13$	0,34 – 5,6
$\text{fT}_3$ [pmol/l]	$5,86 \pm 1,17$	$6,06 \pm 1,19$	3,1 – 6,5
$\text{fT}_4$ [pmol/l]	$17,08 \pm 4,52$	$19,17 \pm 6,09$	7,5 – 21

Tabelle 5.1: Konzentration der freien Schilddrüsenhormone und des intakten Parathormons im Serum mit Angabe der entsprechenden Standardabweichungen bei 13 Patienten des Universitätsklinikums Marburg-Gießen GmbH, Standort Marburg mit benignen Schilddrüsenerkrankungen am Tag der stationären Aufnahme vor Beginn der Radioiodtherapie und am Tag 3 der Therapie

### 5.3.3 Zirkadiane Rhythmik des Parathormons

Bei gesunden Probanden unterliegt das zirkulierende intakte Parathormon (1-84) einer signifikanten zirkadianen Rhythmik [HAJJ FULEIHAN et al. 1997]. Als zirkadiane Rhythmen bezeichnet man endogene Rhythmen, mit einer Periodenlänge von ca. 24 Stunden. Neben Parathormon unterliegen noch viele weitere Hormone des menschlichen Körpers einer solchen zirkadianen Rhythmik, das bekannteste Beispiel ist Kortisol.

Für Parathormon ist die zirkadiane Rhythmik nicht nur bei jungen Männern [HAJJ FULEIHAN et al. 1997; LOGUE et al. 1989] und jungen Frauen gefunden worden [CALVO et al. 1991], sondern auch bei älteren gesunden postmenopausalen Frauen [EASTELL et al. 1992; FRASER et al. 1998; LEDGER et al. 1995] und älteren Männern [JOSEPH et al. 2007]. Der Rhythmus besitzt einen absoluten Hochpunkt in den frühen Morgenstunden zwischen 02:00 Uhr und 06:00 Uhr [CALVO et al. 1991; FRASER et al. 2004; HAJJ FULEIHAN et al. 1997; LEDGER et al. 1995] und einen absoluten Tiefpunkt in den späten Vormittagsstunden zwischen 09:00 Uhr und 11:00 Uhr [CALVO et al. 1991; EASTELL et al. 1992; HAJJ FULEIHAN et al. 1997; LOGUE et al. 1989]. In der neueren Literatur wird zum Teil von einem bimodalen Rhythmus ausgegangen, der einen zweiten relativen Hochpunkt zwischen 16:00 Uhr und 19:00 Uhr [FRASER et al. 2004] und einen zweiten relativen Tiefpunkt zwischen 20:00 Uhr und 21:00 Uhr zeigt [CALVO et

al. 1991; EASTELL et al. 1992; HAJJ FULEIHAN et al. 1997; LEDGER et al. 1995] (Abbildung 5.1).

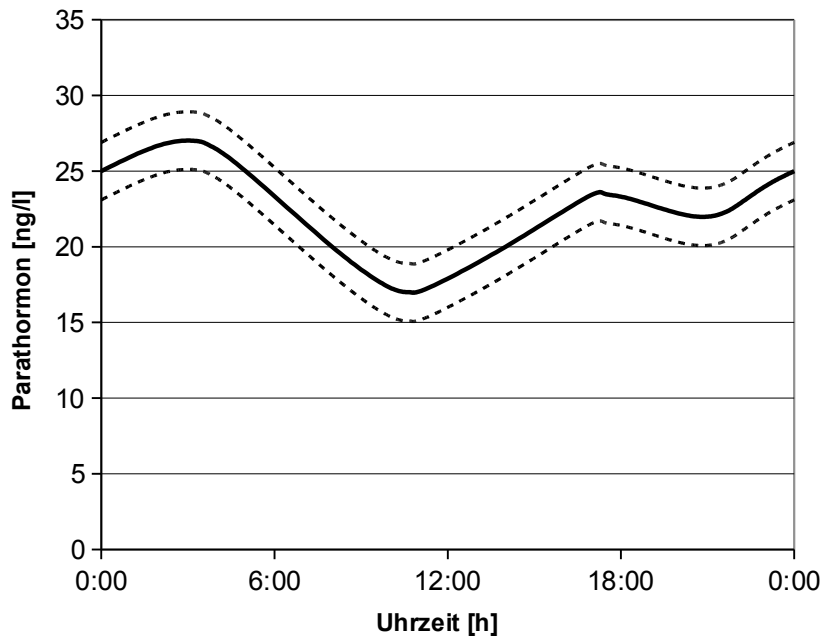


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung des Verlaufs der zirkadianen Rhythmik der intakten Parathormonkonzentration im Serum über 24 Stunden (modifiziert nach HAJJ FULEIHAN et al. [1997])

Die Amplitude der zirkadianen Rhythmik des intakten Parathormons wird im Mittel mit 3–7 ng/l angegeben und ist bei Frauen mit durchschnittlich 4–5 ng/l etwas geringer ausgeprägt als bei den Männern mit 4–12 ng/l (Tabelle 5.2).

Es wird grundsätzlich eine endogene Genese der Rhythmik vermutet [CHAPOTOT et al. 1996; FRASER et al. 2004; HAJJ FULEIHAN et al. 1997]. So wurde der Rhythmus unter konstanten Bedingungen mit mindestens 28-stündigem Schlafentzug in halbsitzender Position und stündlichen Mahlzeiten nur leicht beeinträchtigt [HAJJ FULEIHAN et al. 1997]. Ebenso kam es in einer weiteren Studie nach 24-stündigem Schlafentzug zu keiner signifikanten Veränderung im zeitlichen Verlauf der diurnalen Rhythmik [NIELSEN et al. 1991]. Trotz allem können verschiedene exogene Faktoren, wie die Nahrungsaufnahme [FRASER et al. 1994; FRASER et al. 2004; SCHLEMMER, HASSAGER 1999] oder der Schlaf-Wach-Rhythmus, die Rhythmik beeinflussen [CHAPOTOT et al. 1996; LOGUE et al. 1992], es gibt auch Hinweise, dass Phosphat möglicherweise eine regulatorische Funktion auf die Parathormonsekretion hat. Die Rolle des Kalziums in der Regulation wird in der Literatur kontrovers diskutiert [KITAMURA et al. 1990; NIELSEN et al. 1991].

<i>Studie</i>	<i>Anzahl Probanden</i>			<i>Amplitude PTH<sup>1)</sup> [ng/l]</i>
	<i>gesamt</i>	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>	
Joseph et al. 2007 <sup>2)</sup>	18	6	12	4
Ahmad et al. 2003	14	7	7	3
Fraser et al. 1998 <sup>2)</sup>	16	0	16	4
El-Hajj et al. 1997	11	11	0	5
Ledger et al. 1995 <sup>2),3)</sup>	20	0	20	5
Calvo et al. 1991 <sup>2)</sup>	49	24	25	6
Nielson et al. 1991 <sup>3)</sup>	9	4	5	7
Nielson et al. 1991a	15	15	0	6
Kitamura et al. 1990	5	5	0	7
Logue et al. 1989 <sup>3)</sup>	6	6	0	12

<sup>1)</sup>PTH = Parathormon

<sup>2)</sup>Parameter für Frauen aus den Gruppen prämenstruelle Frauen und postmenstruelle Frauen gemittelt

<sup>3)</sup>Parameter aus Graphik abgelesen

Tabelle 5.2: Amplitude der zirkadianen Rhythmik des intakten Parathormons [1-84] bei gesunden Probanden: Parameter für Frauen und Männer getrennt aufgelistet, wenn in der Quelle so angegeben

Die zirkadiane Rhythmik des Parathormons kann die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit möglicherweise beeinflusst haben, da nicht alle Blutentnahmen zur gleichen Uhrzeit erfolgt sind: Die Blutentnahmen für die prätherapeutischen Ausgangswerte wurden bei den Patienten am Aufnahmetag zur stationären Radioiodtherapie zwischen 08:00 Uhr und 12:00 Uhr durchgeführt, die Blutentnahmen am Tag 1, 3 und 5 der Radioiodtherapie konstant zwischen 08:00 Uhr und 09:00 Uhr morgens im Stationsbetrieb und somit im Durchschnitt früher als die der Ausgangswerte. Unter der Annahme, dass der Tiefpunkt der Parathormonkonzentration im Serum um ca. 10.00 Uhr eintritt [CALVO et al. 1991; EASTELL et al. 1992; HAJJ FULEIHAN et al. 1997; LOGUE et al. 1989], müsste es unter Therapie durch die zirkadiane Rhythmik im Durchschnitt bezogen auf die Ausgangswerte zu leicht erhöhten Konzentrationen gekommen zu sein. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen signifikanten Abfall.

Eine Verschiebung der zirkadianen Rhythmik durch z.B. einen veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus oder eine veränderte Nahrungsaufnahme könnte möglicherweise zu einem Anstieg der Parathormonkonzentration während des Vormittags führen. Wird die Konzentrationsdifferenz der Parathormonkonzentration zwischen dem absoluten Hochpunkt der Parathormonkonzentration des Tages in den frühen Morgenstunden und dem absoluten Tiefpunkt am Vormittag (d.h. die doppelte Amplitude) mit dem Parathormonabfall unter Radioiodtherapie verglichen, zeigt sich für

die Frauen, dass der Abfall zwischen dem prätherapeutischen Ausgangswert und dem Wert am Tag 1 der Radioiodtherapie mit 16 ng/l außerhalb der Konzentrationsdifferenz von etwa 8–10 ng/l liegt. Bei den Männern liegt der Parathormonabfall im Serum vom prätherapeutischen Ausgangswert zum Tag 1 der Radioiodtherapie bei durchschnittlich 15 ng/l und damit noch innerhalb der möglichen Konzentrationsdifferenz von etwa 8–24 ng/l durch die zirkadiane Rhythmik. Jedoch ist es unwahrscheinlich, dass sich die zirkadiane Rhythmik unter stationären Bedingungen soweit verschiebt, dass es zu einem so großen Abfall der Parathormonsekretion während des Vormittags statt zu dem erwarteten Anstieg käme.

#### 5.3.4 Pulsatile Ausschüttung der Parathormons

Neben der zirkadianen Rhythmik unterliegt die Parathormonkonzentration im Serum zusätzlich einer ultradianen Periodik, d.h. Parathormon wird zum Teil pulsatil mit etwa 3–7 Pulsen pro Stunde ausgeschüttet, die die zirkadiane Rhythmik überlagern [HARMS et al. 1989; KITAMURA et al. 1990; SAMUELS et al. 1993; SCHMITT et al. 1996]. Diese zusätzliche pulsatile Ausschüttung macht ca. 30 % der gesamten spontanen Parathormonkonzentration im Serum aus [SAMUELS et al. 1993; SCHMITT et al. 1996], wobei für Männer und Frauen keine Unterschiede im Sekretionsmuster gefunden wurden [SAMUELS et al. 1993]. Eine Beeinflussung der vorliegenden Ergebnisse durch die pulsatile Ausschüttung lässt sich nicht mit Sicherheit ausschließen.

#### 5.3.5 Immobilisation unter Radioiodtherapie

Während des stationären Aufenthalts zur Radioiodtherapie konnten die Probanden der vorliegenden Arbeit aufgrund der Strahlenschutzbestimmungen ihr Zimmer nicht verlassen und waren dadurch verglichen mit Alltagsbedingungen einer mehrtägigen Immobilisation ausgesetzt.

Dies könnte die vorliegenden Ergebnisse beeinflussen, denn es wird diskutiert, ob eine mehrtägige Immobilisation durch Veränderungen im Knochenstoffwechsel, v. a. durch Knochenverlust und Anstieg der Kalziumkonzentration im Serum, zu einem kompensatorischen Abfall der Parathormonkonzentration im Serum führen kann [SMITH et al. 2003]. Dies wurde in mehreren Studien untersucht, bei denen gesunden Probanden mehrere Tage bis Wochen durch stationäre Bettruhe und -6° Kopf-Tieflage zur Simulation von Schwerelosigkeit

während Langzeitweltraumflügen immobilisiert wurden: Drei Studien zeigten keinen signifikanten Abfall der Parathormonkonzentration im Serum unter Immobilisation von 6 Tagen [BAECKER et al. 2003], 12 [RITTWEGER et al. 2005] und 17 Wochen [INOUE et al. 2000]. SMITH et al. zeigten für eine 30-tägige Bettruhe einen signifikanten Abfall nach 12 Tagen [2003], bzw. nach 15 Tagen für eine 21-tägige Bettruhe [2009]. SCHELD et al. zeigten für eine 30-tägige Bettruhe einen signifikanten Abfall nach 14 Wochen [2001]. In einer weiteren Studie war ebenfalls ein signifikanter Abfall des Parathormons unter Immobilisation durch Bettruhe über 12 Wochen festzustellen, allerdings wurde in dieser Studie der erste Wert erst nach einer Woche bestimmt [ZERWEKH et al. 1998].

Demnach findet frühestens nach 12 Tagen ein signifikanter Abfall der Parathormonkonzentration durch Immobilisation bei  $-6^\circ$  Kopf-Tieflage statt [SMITH et al. 2003] (Tabelle 5.3). In den Studien, die Werte vor dem 12. Tag gemessen hatten, war der Abfall nicht signifikant [BAECKER et al. 2003; INOUE et al. 2000; RITTWEGER et al. 2005; SMITH et al. 2009; SMITH et al. 2003].

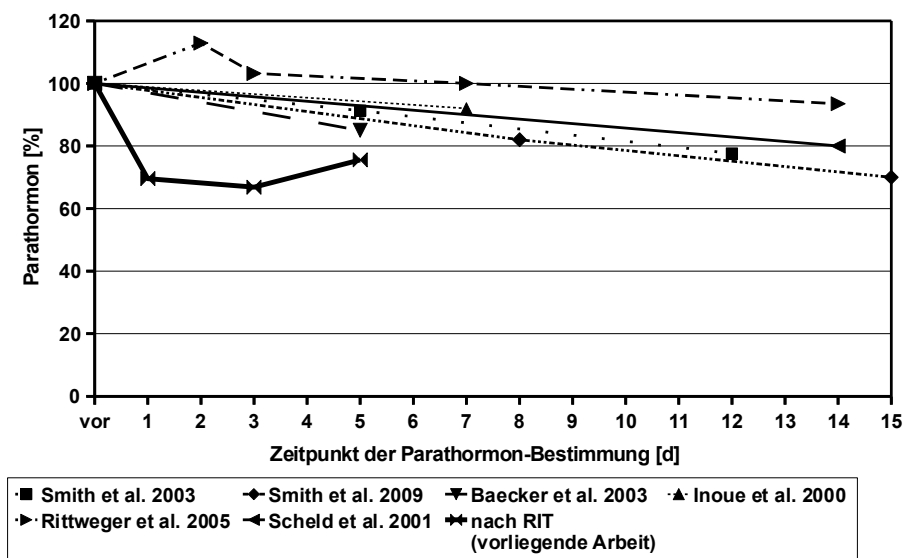


Abbildung 5.2: Vergleich des Parathormonverlaufs unter bis zu 15-tägiger Immobilisation mit dem Verlauf unter Radioiodtherapie bei der vorliegenden Arbeit; prozentuale Angabe des Parathormons vom Ausgangswert (vor)

<i>Autoren</i>	<i>Anzahl</i>	<i>vor</i>	<i>1. Woche</i>	<i>2. Woche</i>	<i>3. Woche</i>	<i>4. Woche</i>	<i>Ergebnis</i>
Smith et al. (2003)	16 m	100 %	91 % (Tag 5)	78 % (Tag 12)	77 % (Tag 21)	63 % (Tag 31)	Abfall ab 12. Tag Bettruhe signifikant
Smith et al. (2009)	15 m	100 %	–	82 % (Tag 8/9)	70 % (Tag 15/16) 78 % (Tag 20/21)	–	Abfall ab 15. Tag Bettruhe signifikant
Zerwekh et al. (1998)	11, (9 m, 2 w)	100 %	–		81 % (Woche 2-4)		Abfall während 12-wöchiger Bettruhe signifikant, erster Wert allerdings erst nach 1 Woche bestimmt
Baecker et al. (2003)	8 m	100 %	85 % (Tag 5)	–	–	–	kein signifikanter Abfall bei 6-tägiger Bettruhe
Inoue et al. (2000)	6 m	100 %	92 % (Tag 7) <sup>1)</sup>	–	80 % (Tag 16) <sup>1)</sup>	–	kein signifikanter Abfall während 120-tägiger Bettruhe
Rittweger et al. (2005)	9 m	100 %	113 % (Tag2) <sup>1)</sup> 103 % (Tag3) <sup>1)</sup> 100 % (Tag7) <sup>1)</sup>	94 % (Tag 14) <sup>1)</sup>	–	90 % (Tag28) <sup>1)</sup>	kein signifikanter Abfall während 90-tägiger Bettruhe
Scheld et al. (2001)	6 m	100 %	–	–	80 % (Tag 18)	–	Abfall erst am Ende der Bettruhe nach 14 Wochen (106 Tagen) signifikant

m = männlich

w = weiblich

<sup>1)</sup>Wert aus Graphik ermittelt

Tabelle 5.3: Einfluss der Immobilisation auf die Konzentration des intakten Parathormons im Serum

Es ist davon auszugehen, dass sich der Abfall der Parathormonkonzentration im Serum unter Radioiodtherapie nicht allein durch die Immobilisation erklären lässt, denn Parathormon fällt unter Radioiodtherapie wesentlich schneller und tiefer ab als unter Immobilisation in  $-6^\circ$  Kopf-Tieflage (Abbildung 5.2). Der in der vorliegenden Arbeit gemessene Abfall unter Radioiodtherapie ist im Gegensatz zu dem Abfall unter Immobilisation schon ab dem ersten Tag nach Beginn der Radioiodtherapie signifikant und nicht erst nach frühestens 12 Tagen (Tabelle 4.1). Die Immobilisation unter Radioiodtherapie erreicht zudem nicht das Ausmaß einer Immobilisation in  $-6^\circ$  Kopf-Tieflage, da die Probanden während der Radioiodtherapie jederzeit aufstehen konnten und sich im Zimmer uneingeschränkt bewegen durften. Die Vergleichbarkeit der Studien zur Immobilisation mit der vorliegenden Arbeit wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass die Teilnehmer der Studien zur Schwerelosigkeit bis auf die der Untersuchung von ZERWEKH et al. [1998] alle männlich waren und das mittlere Alter bei ca. 30 Jahren lag, wohingegen 71% der Probanden dieser Arbeit zur Radioiodtherapie weiblich waren und das Durchschnittsalter bei ca. 60 Jahren lag.

## 5.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmalig in diesem Umfang, dass es in der ersten Woche unter Radioiodtherapie zu einem Abfall der Parathormonkonzentration im Serum um ca. 27 % kommt. Es wird postuliert, dass dieser als Folge einer Nebenschilddrüsenfunktionsstörung durch die ionisierenden Strahlen des  $^{131}\text{I}$  eintritt. Die zirkardiane Rhythmik führt wahrscheinlich nicht zu einer so großen Schwankung der Parathormonkonzentration. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Immobilisation konnte weitgehend ausgeschlossen werden. Eine vorübergehend hyperthyreote Stoffwechsellage unter Radioiodtherapie konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden, weitere Recherchen ließen dies jedoch als Ursache für den Parathormonabfall zumindest unwahrscheinlich erscheinen. Ob sich die akute Nebenschilddrüsenfunktionsstörung langfristig auswirkt, kann die vorliegende Studie nicht klären, da der Nachbeobachtungszeitraum nur einen Monat umfasste. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Parathormonabfalls und der Höhe der Herddosis der Schilddrüse unter Radioiodtherapie konnte nicht gezeigt werden, möglicherweise war die Probandenanzahl der vorliegenden Studie zu gering.

Die Nebenschilddrüsen liegen normalerweise nicht im Schilddrüsengewebe eingebettet, sondern an der Oberfläche oder in einem Abstand zur Schilddrüse [WANG 1976].  $^{131}\text{I}$  sendet 90 % der Strahlendosis in Form von  $\beta$ -Strahlen aus mit einer durchschnittlichen Reichweite von 0,44 mm. 95 % der Strahlung werden innerhalb einer Reichweite von ca. 1 mm absorbiert [BELL, GRÜNWALD 1999], so dass es unwahrscheinlich ist, dass diese Strahlung die Nebenschilddrüsen erreicht. 5 % der Strahlendosis sendet  $^{131}\text{I}$  jedoch in Form von  $\gamma$ -Strahlen aus, die auch die Nebenschilddrüsen erreichen können.

Einige Studien haben kurzfristige Änderungen in der Funktion der Nebenschilddrüsen nach Exposition mit  $^{131}\text{I}$  nachgewiesen, die einzelnen Ergebnisse variieren allerdings stark und es gibt bisher noch keine Hinweise dafür, dass sich diese kurzfristigen Änderungen auch langfristig auswirken und zur Entwicklung von Nebenschilddrüsenadenomen bzw. -hyperplasien führen.

Bei einer Strahlendosis der Schilddrüse von 60 bis 150 Gy ist laut FJÄLLING et al. für die Nebenschilddrüse eine Dosis von bis zu 7,5 Gy zu erwarten [1983]. Diese Dosis führte in deren Studie nicht zu einer erhöhten Inzidenz eines primären Hyperparathyreoidismus nach Radioiodtherapie. In der aktuellen Arbeit erhielten die Probanden im Mittel eine höhere Strahlendosis der Schilddrüse von ca. 423 Gy und somit müsste auch die Strahlendosis der Nebenschilddrüse größer ausfallen. Womöglich reicht diese Strahlendosis aus, um die Nebenschilddrüse in ihrer Funktion zu beeinträchtigen.

Es ist denkbar, dass Patienten, die nach einer Radioiodtherapie einen primären Hyperparathyreoidismus entwickeln, Nebenschilddrüsen mit einer ektopen intrathyreoidalen Lage besitzen, die in Reichweite der  $\beta$ -Strahlen liegen und dadurch einer größeren Strahlendosis exponiert werden [COLAÇO et al. 2007]. Als Ursache für den Parathormonabfall unter Radioiodtherapie in der vorliegenden Arbeit ist diese Lageanomalie hingegen unwahrscheinlich, da eine intrathyreoidale Lage der Nebenschilddrüsen nur selten auftritt [WANG 1976] und der Abfall der Parathormonkonzentration bei fast allen (99 von 105 Probanden) zu beobachten war.

GUVEN et al. vermuten, dass die verminderte Parathormonsekretion sechs Monate nach Radioiodtherapie in ihrer Studie via des nicht-zielgerichteten Bystander-Effekts – des Zuschauereffekts – erfolgt sein könnte [2009]. Durch den Bystander-Effekt kann es wahrscheinlich auch in Geweben, die nicht unmittelbar einer ionisierenden Strahlung ausgesetzt sind, zu Veränderungen kommen. Die Zellen werden nicht durch die Strahlung selbst, sondern durch Signale, die die von der Strahlung getroffenen Zellen aussenden, geschädigt. Die somit



indirekt betroffenen Zellen können entweder in unmittelbarer Nachbarschaft der bestrahlten Zellen liegen oder auch topographisch entfernt von diesen. Der Bystander-Effekt wurde bisher in vitro an verschiedenen Geweben und in vivo an Mäusen beobachtet, die Bedeutung dieses Effekts für den Menschen ist noch nicht geklärt [MORGAN 2003; MORGAN, SOWA 2007; WRIGHT 2010]. Möglicherweise trägt dieser Effekt auch in der vorliegenden Studie zum Abfall des Parathormons bei. Aufgrund der Ergebnisse ist eine regelmäßige Überprüfung der Konzentration des intakten Parathormons und des ionisierten Kalziums im Serum für alle Patienten nach Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen zu empfehlen, um eine beginnende Nebenschilddrüsenfunktionsstörung rechtzeitig zu erkennen.

## 6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation einer potentiellen Nebenschilddrüsenfunktionsstörung unter Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. Es sollte untersucht werden, ob es in der ersten Woche unter Radioiodtherapie zu einer Veränderung in der Nebenschilddrüsenfunktion kommt. Bisher existieren einige kleinere Studien, die signifikante Veränderungen in der Parathormonkonzentration im Serum in den ersten Monaten nach Radioiodtherapie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen beschreiben. Zudem ist bekannt, dass eine externe Strahlentherapie Neoplasien induzieren kann und dass nach einer externen Radiatio des Kopf- und Halsbereichs das Risiko für die anschließende Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus um das Zwei- bis Dreifache ansteigt. Eine erhöhte Inzidenz für einen primären Hyperparathyreoidismus nach einer Therapie mit radioaktivem Iod ( $^{131}\text{I}$ ) ließ sich bisher jedoch nicht nachweisen.

In der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen-Marburg GmbH, Standort Marburg, wurde eine prospektive Kohortenstudie an insgesamt 105 Probanden (75 Frauen/30 Männer, mittleres Alter  $60,62 \pm 14,30$  Jahre) mit einer Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt. Die 105 Probanden wurden nach ihrer Schilddrüsenerkrankung in folgende Subgruppen unterteilt: unifokale Autonomie mit 23 Patienten, multifokale Autonomie mit 8 Patienten, disseminierte Autonomie mit 37 Patienten und in die Subgruppe Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow (ohne endokrine Orbitopathie) bzw. Morbus Basedow (mit endokriner Orbitopathie) mit 37 Patienten. Die Konzentration des intakten Parathormons im Serum wurde direkt vor Beginn der Radioiodtherapie am Aufnahmetag, am Tag 1, 3 und 5 der stationären Radioiodtherapie und bei der ambulanten Kontrolluntersuchung einen Monat nach Beginn der Radioiodtherapie bestimmt.

Bei 99 von 105 Probanden kam es unter Radioiodtherapie zu einem Abfall der Parathormonkonzentration im Serum mit einem Tiefpunkt am dritten Tag der Therapie (Abfall um  $15,71 \text{ ng/l}$  bzw.  $27,54\%$ ). Die mittlere Parathormonkonzentration im Serum betrug vor Beginn der Radioiodtherapie  $48,99 \pm 24,05 \text{ ng/l}$  [ $n=105$ ], am Tag 1 nach Radioiodgabe  $34,09 \pm 16,25 \text{ ng/l}$

[ $n=100$ ] am Tag 3  $32,74 \pm 14,11$  ng/l [ $n=97$ ], am Tag 5  $37,02 \pm 21,52$  ng/l [ $n=54$ ] und bei der Nachuntersuchung einen Monat nach Beginn der Radioiodtherapie  $44,62 \pm 20,54$  ng/l [ $n=91$ ]. Die Patienten erhielten im Mittel eine Aktivität von  $1341,43 \pm 459,16$  MBq [ $n=105$ ] und die Herddosis der Schilddrüse unter Radioiodtherapie lag im Mittel bei  $422,53 \pm 245,56$  Gy [ $n=101$ ].

Die einfaktorielle Varianzanalyse über alle Daten bis zum Tag 3 bestätigte den Abfall der Parathormonkonzentration im Serum ( $p < 0,0001$ ). Der Student t-Test für gepaarte Stichproben ergab einen statistisch signifikanten Abfall der Mittelwerte der Parathormonkonzentration vor Therapie zu den Mittelwerten am Tag 1 ( $p < 0,0001$ ) und am Tag 3 ( $p < 0,0001$ ) der Therapie. Die zweifaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied im Abfall der Parathormonkonzentration für die Verläufe der vier Subgruppen ( $p = 0,32$ ). Es ließ sich keine Korrelation zwischen dem absoluten bzw. dem relativen Parathormonabfall und der Herddosis der Schilddrüse nachweisen.

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmalig, dass es schon in den ersten Tagen nach Radioiodgabe zu einem Abfall der Parathormonkonzentration im Serum kommt. Höchstwahrscheinlich ist dieser Abfall Folge einer akuten Nebenschilddrüsenfunktionsstörung durch die ionisierende Strahlung. Die Immobilisation unter Radioiodtherapie ist als Ursache unwahrscheinlich, da eine Immobilisation durch Bettruhe erst nach frühestens 12 Tagen zu einem signifikanten Abfall der Parathormonkonzentration im Serum führt. Eine vorübergehend hyperthyreote Stoffwechsellage unter Radioiodtherapie konnte als Ursache für den Parathormonabfall nicht vollständig ausgeschlossen werden, weitere Recherchen ließen dies zumindest unwahrscheinlich erscheinen. Da alle Werte vormittags bestimmt wurden, ist die zirkadiane Rhythmik des Parathormons als Ursache unwahrscheinlich.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Abfall der Parathormonkonzentration im Serum eine Folge der ionisierenden Strahlung des  $^{131}\text{I}$  ist. Es kann angenommen werden, dass die Funktionsstörung bis einen Monat nach Beginn der Radioiodtherapie andauert, da die Parathormonkonzentration im Serum zum Zeitpunkt der Nachkontrolle noch nicht wieder die volle Höhe der Ausgangskonzentration erreicht hat. Aufgrund der Ergebnisse ist eine regelmäßige Überprüfung der Konzentration des intakten Parathormons und des ionisierten Kalziums im Serum für alle Patienten nach Radioiodtherapie zu empfehlen, um eine beginnende Nebenschilddrüsenfunktionsstörung rechtzeitig zu erkennen.

## 7 Summary

The intention of the present thesis was the evaluation of a potential parathyroid dysfunction under treatment with radioactive iodine of benign thyroid diseases. It was to be examined whether a change in the parathyroid function would arise within the first week on treatment. So far there are some minor studies existing describing significant changes in the parathyroid hormone serum level within the first months after radioactive iodine therapy of benign and malignant thyroid diseases. Moreover, it is a fact that external beam-radiotherapy can induce neoplasia and that the risk for the subsequent development of primary hyperparathyroidism doubles or triples after external beam-radiotherapy of the head and neck. Up to now, however, an increased incidence for primary hyperparathyroidism following treatment with radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ ) could not be proved.

At the department of nuclear medicine of the university hospital Gießen-Marburg GmbH, location Marburg, a prospective cohort study was executed on radioactive iodine therapy of benign thyroid diseases with 105 probands (75 women / 30 men, mean age  $60.62 \pm 14.3$  years). According to their thyroid diseases these 105 probands were classified into following subgroups: thyroid adenoma with 23 patients, multifocal thyroid autonomy with 8 patients, disseminated thyroid autonomy with 37 patients as well as the subgroup Graves' hyperthyroidism (without Graves' ophtalmopathy) and accordingly Graves' disease (with Graves' ophtalmopathy) with 37 patients. The serum level of the intact parathyroid hormone was determined directly before starting the radioactive iodine therapy on the admission day and on day 1, 3 and 5 of the radioactive iodine therapy as well as at the ambulant follow-up examination one month after the start of the therapy.

In case of 99 of 105 probands the serum level of parathyroid hormone declined on treatment with  $^{131}\text{I}$  with its nadir on day 3 of therapy (decline by 15.71 ng/l or 27.54%). The serum level of intact parathyroid hormone prior to radioactive iodine therapy was on average  $48.99 \pm 24.05$  ng/l [ $n=105$ ], on day 1 after  $^{131}\text{I}$  administration it decreased to  $34.09 \pm 16.25$  ng/l [ $n=100$ ], on day 3 to  $32.74 \pm 14.11$  ng/l [ $n=97$ ], on day 5 to  $37.02 \pm 21.52$  ng/l [ $n=54$ ] and at

the follow-up examination one month after the start of the therapy it was on average  $44.62 \pm 20.54$  ng/l [ $n=91$ ]. On average the patients received a mean activity of  $1341.43 \pm 459.16$  MBq [ $n=105$ ] and the thyroid dose was on average  $422.53 \pm 245.56$  Gy [ $n=101$ ]. The one-way analysis of variance of all data up to day 3 confirmed the decline in the serum level of parathyroid hormone ( $p<0.0001$ ). The student t-test for paired samples resulted in a statistically significant decrease in the mean values of parathyroid hormone level before therapy with regard to the mean values on day 1 ( $p<0.0001$ ) and on day 3 ( $p<0.0001$ ). The two-way analysis of variance, however, did not show a significant difference in the decline of the parathyroid hormone level with regard to the course of the four subgroups ( $p=0.32$ ). A correlation between the absolute or relative decline of the parathyroid hormone level and the thyroid dose could not be proved.

The present thesis demonstrates for the first time that already within the first days of radioactive iodine therapy a decline in parathyroid hormone serum level occurs. Most likely this is a consequence of an acute parathyroid dysfunction caused by ionizing radiation. It is improbable that this is due to immobilisation during treatment with radioactive iodine as immobilisation by bed rest only leads to a significant decrease in parathyroid hormone serum level at the earliest after 12 days. A temporary subclinically hyperthyroidism on treatment with  $^{131}\text{I}$  could not be excluded entirely as being the reason for the change in parathyroid hormone levels, but further research made this appear unlikely. Due to the fact that all values were determined during the morning it is improbable that the circadian rhythm of parathyroid hormone is the reason.

The hypothesis was set up that the decreased parathyroid hormone under treatment with  $^{131}\text{I}$  is a consequence of the ionizing radiation. It can be assumed that the dysfunction will persist up to one month after the start of the radioactive iodine therapy because at the date of the follow-up examination the parathyroid hormone serum level has not fully reached its initial level. Based on these results a regular examination of the serum levels of the intact parathyroid hormone and of calcium is recommended for all patients following radioactive iodine therapy in order to diagnose a parathyroid dysfunction at an early stage.

## 8 Literatur

ACAR T, I GOMCELI, R AYDIN (2003). »Primary hyperparathyroidism due to giant adenoma after treatment with radioactive iodine.« *New Zealand Medical Journal*; 116(1174), U441.

ADAMI S, C MARCOCCI, D GATTI (2002). »Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe.« *Journal of Bone and Mineral Research*; 17 Suppl 2, N18–N23.

ANDRADE VA, JL GROSS, AL MAIA (1999). »Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 84(11), S. 4012–4016.

BAECKER N, A TOMIC, C MIKA, A GOTZMANN, P PLATEN, R GERZER, M HEER (2003). »Bone resorption is induced on the second day of bed rest: results of a controlled crossover trial«. *Journal of Applied Physiology*; 95, S. 977–982.

BECKMAN-COULTER (2006). *Acess Immunoassay Systems Intact PTH, REF A16972*.

BELL E, F GRÜNWALD (1999). *Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen*. Springer.

BILEZIKIAN JP, SJ SILVERBERG (2000). »Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism.« *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*; 1(4), S. 237–245.

BILEZIKIAN JP, JT POTTS (2002). »Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions—bridging the past with the future.« *Journal of Bone and Mineral Research*; 17 Suppl 2, N57–N67.

BONDESON AG, L BONDESON, NW THOMPSON (1989). »Hyperparathyroidism after treatment with radioactive iodine: not only a coincidence?« *Surgery*; 106(6), S. 1025–1027.

BURCH HB, BL SOLOMON, DS COOPER, P FERGUSON, N WALPERT, R HOWARD (2001). »The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after <sup>131</sup>I ablation for Graves' disease.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 86(7), S. 3016–3021.

- BÖCKER W, H DENK, P HEITZ (2004). *Pathologie*. 4. Aufl. Urban und Fischer.
- CALVO MS, R EASTELL, KP OFFORD, EJ BERGSTRALH, MF BURRITT (1991). »Circadian variation in ionized calcium and intact parathyroid hormone: evidence for sex differences in calcium homeostasis.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 72(1), S. 69–76.
- CHAPMAN EM (1983). »History of the discovery and early use of radioactive iodine.« *JAMA*; 250(15), S. 2042–2044.
- CHAPOTOT F, C GRONFIER, K SPIEGEL, R LUTHRINGER, G BRANDENBERGER (1996). »Relationships between intact parathyroid hormone 24-hour profiles, sleep-wake cycle, and sleep electroencephalographic activity in man.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 81(10), S. 3759–3765.
- CHRISTENSSON T (1978). »Hyperparathyroidism and radiation therapy.« *Annals of Internal Medicine*; 89(2), S. 216–217.
- CHRISTMAS TJ, CR CHAPPLE, JG NOBLE, EJ MILROY, AG COWIE (1988). »Hyperparathyroidism after neck irradiation.« *British Journal of Surgery*; 75(9), S. 873–874.
- CLASSEN M, K KOCHSIEK, W SCHMIEGEL, W BERDEL, M BÖHM (2004). *Innere Medizin*. Urban und Fischer.
- COHEN J, TC GIERLOWSKI, AB SCHNEIDER (1990). »A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood.« *JAMA*; 264(5), S. 581–584.
- COKER LH, K RORIE, L CANTLEY, K KIRKLAND, D STUMP, N BURBANK, T TEMBREULL, J WILLIAMSON, N PERRIER (2005). »Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life.« *Annals of Surgery*; 242(5), S. 642–650.
- COLAÇO SM, M SI, E REIFF, OH CLARK (2007). »Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy.« *American Journal of Surgery*; 194(3), S. 323–327.
- CUNDIFF JG, L PORTUGAL, DH SARNE (2001). »Parathyroid adenoma after radioactive iodine therapy for multinodular goiter.« *American Journal of Otolaryngology*; 22(5), S. 374–375.
- DGE (2003). *Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Mit Jodsalz und ausgewogener Ernährung konsequent, effektiv und sicher gegen Jodmangel*. Forschung, Klinik und Praxis. <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=356>, zuletzt abgerufen am 30.12.2010.

DGN (2007). *Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin: Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) benigner Schilddrüsenerkrankungen*. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/031-003.html>, zuletzt abgerufen am 1.1.2010.

EASTELL R, MS CALVO, MF BURRITT, KP OFFORD, RG RUSSELL, BL RIGGS (1992). »Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 74(3), S. 487–494.

ESSELSTYN CB, OP SCHUMACHER, J EVERSMA, L SHEELER, WJ LEVY (1982). »Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves disease.« *Surgery*; 92(5), S. 811–813.

FJÄLLING M, A DACKENBERG, I HEDMAN, LE TISELL (1983). »An evaluation of the risk of developing hyperparathyroidism after <sup>131</sup>I treatment for thyrotoxicosis.« *Acta Chirurgica Scandinavica*; 149(7), S. 681–686.

FRANKLYN JA, P MAISONNEUVE, M SHEPPARD, J BETTERIDGE, P BOYLE (1999). »Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study.« *Lancet*; 353(9170), S. 2111–2115.

FRASER WD, FC LOGUE, JP CHRISTIE, DA CAMERON, DS O'REILLY, GH BEASTALL (1994). »Alteration of the circadian rhythm of intact parathyroid hormone following a 96-hour fast.« *Clinical Endocrinology*; 40(4), S. 523–528.

FRASER WD, FC LOGUE, JP CHRISTIE, SJ GALLACHER, D CAMERON, DS O'REILLY, GH BEASTALL, IT BOYLE (1998). »Alteration of the circadian rhythm of intact parathyroid hormone and serum phosphate in women with established postmenopausal osteoporosis.« *Osteoporosis International*; 8(2), S. 121–126.

FRASER WD (2009). »Hyperparathyroidism.« *Lancet*; 374(9684), S. 145–158.

FRASER WD, AM AHMAD, JP VORA (2004). »The physiology of the circadian rhythm of parathyroid hormone and its potential as a treatment for osteoporosis.« *Current Opinion In Nephrology and Hypertension*; 13(4), S. 437–444.

FUJIWARA S, R SPOSTO, H EZAKI, S AKIBA, K NERIISHI, K KODAMA, Y HOSODA, K SHIMAOKA (1992). »Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima.« *Radiation Research*; 130(3), S. 372–378.

GIOVANELLA L, S SURIANO, F KELLER, G BORRETTA, L CERIANI (2010). »Evaluation of serum parathyroid hormone-related peptide in hyperthyroid patients.« *European Journal of Clinical Investigation*; 41(1), S. 93–97.



GLAZEBROOK GA (1987). »Effect of decicurie doses of radioactive iodine 131 on parathyroid function.« American Journal of Surgery; 154(4), S. 368–373.

GOGAKOS AI, JHD BASSETT, GR WILLIAMS (2010). »Thyroid and bone.« Archives of Biochemistry and Biophysics; 503(1), S. 129–136.

GOLDMAN MB, F MALOOF, RR MONSON, A ASCHENGRAU, DS COOPER, EC RIDGWAY (1988). »Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women.« American Journal of Epidemiology; 127(5), S. 969–980.

GUVEN A, S SALMAN, H BOZTEPE, S YARMAN, R TANAKOL, H AZIZLERLI, F ALAGOL (2009). »Parathyroid changes after high dose radioactive iodine in patients with thyroid cancer.« Annals of Nuclear Medicine; 23(5), S. 437–441.

HAJJ FULEIHAN G el, EB KLERMAN, EN BROWN, Y CHOE, EM BROWN, CA CZEISLER (1997). »The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous—a general clinical research center study.« Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 82(1), S. 281–286.

HAMILTON TE, S DAVIS, L ONSTAD, KJ KOPECKY (2005). »Hyperparathyroidism in persons exposed to iodine-131 from the Hanford Nuclear Site.« Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 90(12), S. 6545–6548.

HARMS HM, U KAPTAINA, WR KÜLPMANN, G BRABANT, RD HESCH (1989). »Pulse amplitude and frequency modulation of parathyroid hormone in plasma.« Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 69(4), S. 843–851.

HEDMAN I, G HANSSON, LM LUNDBERG, LE TISELL (1984). »A clinical evaluation of radiation-induced hyperparathyroidism based on 148 surgically treated patients.« World Journal of Surgery; 8(1), S. 96–105.

HILDRETH NG, RE SHORE, LH HEMPELMANN, M ROSENSTEIN (1985). »Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement.« Radiation Research; 102(3), S. 378–391.

HOFFMAN DA, WM MCCONAHEY, JF FRAUMENI, LT KURLAND (1982). »Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism.« International Journal of Epidemiology; 11(3), S. 218–224.

HOLM LE, P HALL, K WIKLUND, G LUNDELL, G BERG, G BJELKENGREN, E CEDERQUIST, UB ERICSSON, A HALLQUIST, LG LARSSON (1991). »Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism.« Journal of The National Cancer Institute; 83(15), S. 1072–1077.

HOLMBERG E, A WALLGREN, LE HOLM, M LUNDELL, P KARLSSON (2002). »Dose-response relationship for parathyroid adenoma after exposure to ionizing radiation in infancy.« *Radiation Research*; 158(4), S. 418–423.

HOLTEN I, LJ PETERSEN (1988). »Early changes in parathyroid function after high-dose irradiation of the neck.« *Cancer*; 62(8), S. 1476–1478.

HORWITZ MJ, AF STEWART (2008). »Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy?« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 93(9), S. 3307–3309.

HOTZE LA, PM SCHUMM-DRAEGER (2003). *Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie*. Henning Berlin. Berliner Medizinische Verlagsanstalt.

HURLEY DL, H GHARIB (1996). »Evaluation and management of multinodular goiter.« *Otolaryngologic Clinics of North America*; 29(4), S. 527–540.

INOUE M, H TANAKA, T MORIWAKE, M OKA, C SEKIGUCHI, Y SEINO (2000). »Altered Biochemical Markers of Bone Turnover in Humans During 120 Days of Bed Rest«. *Bone*; 26, S. 281–286.

IPPOLITO G, FF PALAZZO, F SEBAG, JF HENRY (2007). »Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism.« *Surgery*; 142(6), S. 819–22.

JORDE R, KH BØNAA, J SUNDSFJORD (2000). »Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Trømsø study.« *Journal of Clinical Epidemiology*; 53(11), S. 1164–1169.

JOSEPH F, BY CHAN, BH DURHAM, AM AHMAD, S VINJAMURI, JA GALLAGHER, JP VORA, WD FRASER (2007). »The circadian rhythm of osteoprotegerin and its association with parathyroid hormone secretion.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 92(8), S. 3230–3238.

KATZ A, GD BRAUNSTEIN (1983). »Clinical, biochemical, and pathologic features of radiation-associated hyperparathyroidism.« *Archives of Internal Medicine*; 143(1), S. 79–82.

KITAMURA N, C SHIGENO, K SHIOMI, K LEE, S OHTA, T SONE, S KATSUSHIMA, E TADAMURA, T KOUSAKA, I YAMAMOTO (1990). »Episodic fluctuation in serum intact parathyroid hormone concentration in men.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 70(1), S. 252–263.

LEDGER GA, MF BURRITT, PC KAO, WM O'FALLON, BL RIGGS, S KHOSLA (1995). »Role of parathyroid hormone in mediating nocturnal and age-related increases in bone resorption.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 80(11), S. 3304–3310.

LOGUE FC, WD FRASER, DS O'REILLY, GH BEASTALL (1989). »The circadian rhythm of intact parathyroid hormone (1-84) and nephrogenous cyclic adenosine monophosphate in normal men.« *Journal of Endocrinology*; 121(1), R1–R3.

LOGUE FC, WD FRASER, DS O'REILLY, J CHRISTIE, DA CAMERON, DC WALLACE, GH BEASTALL (1992). »Sleep shift dissociates the nocturnal peaks of parathyroid hormone (1-84), nephrogenous cyclic adenosine monophosphate, and prolactin in normal men.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 75(1), S. 25–29.

LÜLLMANN-RAUCH R (2003). *Histologie*. Thieme Verlag.

MAEDA SS, EM FORTES, UM OLIVEIRA, VCZ BORBA, M LAZARETTI-CASTRO (2006). »Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism.« *Arq Bras Endocrinol Metabol*; 50(4), S. 664–673.

MARIANI G, SA GULEC, D RUBELLO, G BONI, M PUCCINI, MR PELIZZO, G MANCA, D CASARA, G SOTTI, P ERBA, D VOLTERRANI, AE GIULIANO (2003). »Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery.« *Journal of Nuclear Medicine*; 44(9), S. 1443–1458.

MCDERMOTT MT, GS KIDD, LE DODSON, FD HOFELDT (1983). »Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review.« *American Journal of Medicine*; 75(2), S. 353–359.

McMULLEN T, G BODIE, A GILL, C IHRE-LUNDGREN, A SHUN, M BERGIN, G STEVENS, L DELBRIDGE (2009). »Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy.« *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*; 73(4), S. 1164–1168.

MELTON LJ (2002). »The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America.« *Journal of Bone and Mineral Research*; 17 Suppl 2, N12–N17.

MENG W, K SCHMIDT (1992). *Schilddrüsenerkrankungen. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. Jena, Stuttgart: Fischer Verlag.

METSO S, A AUVINEN, H HUHTALA, J SALMI, H OKSALA, P JAATINEN (2007). »Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism.« *Cancer*; 109(10), S. 1972–1979.

MILLER BS, J DIMICK, R WAINESS, RE BURNEY (2008). »Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism.« *World Journal of Surgery*; 32(5), S. 795–799.

MORGAN WF (2003). »Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo,

clastogenic factors and transgenerational effects.« *Radiation Research*; 159(5), S. 581–596.

MORGAN WF, MB SOWA (2007). »Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation.« *Mutation Research*; 616(1-2), S. 159–164.

MORTENSEN LS, K SMIDT, A JØRGENSEN, JT NIELSEN, P LAURBERG, L SØNDERGAARD, J RUNGBY (2005). »Long-term parathyroid- and c-cell function after radioiodine for benign thyroid diseases.« *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*; 97(1), S. 22–28.

MOSEKILDE L, MS CHRISTENSEN (1977). »Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: interrelationships between serum parathyroid hormone, calcium-phosphorus metabolism and thyroid function.« *Acta Endocrinologica (Kopenhagen)*; 84(3), S. 566–575.

NETELENBOS JC, P LIPS (1981). »Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy.« *Archives of Internal Medicine*; 141(11), S. 1555–1556.

NIELSEN HK, K BRIKEN, M KASSEM, SE CHRISTENSEN, L MOSEKILDE (1991). »Diurnal rhythm in serum osteocalcin: relation with sleep, growth hormone, and PTH(1-84).« *Calcified Tissue International*; 49(6), S. 373–377.

PALOYAN E, AM LAWRENCE, RA PRINZ, JR PICKLEMAN, S BRAITHWAITE, MN BROOKS (1977). »Radiation-associated hyperparathyroidism.« *Lancet*; 1(8018), S. 949.

PIPER W (2007). *Innere Medizin*. Springer Verlag.

PORTERFIELD JR, GB THOMPSON, DR FARLEY, CS GRANT, ML RICHARDS (2008). »Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease).« *World Journal of Surgery*; 32(7), S. 1278–1284.

PRINZ RA, E PALOYAN, AM LAWRENCE, JR PICKLEMAN, S BRAITHWAITE, MH BROOKS (1977). »Radiation-associated hyperparathyroidism: a new syndrome?« *Surgery*; 82(3), S. 296–302.

PRINZ RA, AL BARBATO, SS BRAITHWAITE, MH BROOKS, AM LAWRENCE, E PALOYAN (1982). »Prior irradiation and the development of coexistent differentiated thyroid cancer and hyperparathyroidism.« *Cancer*; 49(5), S. 874–877.

RAO SD, B FRAME, MJ MILLER, M KLEEREKOPER, MA BLOCK, AM PARFITT (1980). »Hyperparathyroidism following head and neck irradiation.« *Archives of Internal Medicine*; 140(2), S. 205–207.

RASMUSON T, B TAVELIN (2006). »Risk of parathyroid adenomas in patients with thyrotoxicosis exposed to radioactive iodine.« *Acta Oncologica*; 45(8), S. 1059–1061.

RASMUSON T, L DAMBER, L JOHANSSON, R JOHANSSON, LG LARSSON (2002). »Increased incidence of parathyroid adenomas following X-ray treatment of benign diseases in the cervical spine in adult patients.« *Clinical Endocrinology*; 57(6), S. 731–734.

RENZ-POLSTER H, J BRAUN (2006). *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban und Fischer Verlag.

RIEDE U, M WERNER, H SCHÄFER (2004). *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Thieme Verlag.

RITTWEGER J, H FROST, H SCHIESSL, H OHSHIMA, B ALKNER, P TESCH, D FELSENBURG (2005). »Muscle atrophy and bone loss after 90 days' bed rest and the effects of flywheel resistive exercise and pamidronate: Results from the LTBR study.« *Bone*; 36, S. 1019–1029.

RON E, AF SAFTLAS (1996). »Head and neck radiation carcinogenesis: epidemiologic evidence.« *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*; 115(5), S. 403–408.

RON E, JH LUBIN, RE SHORE, K MABUCHI, B MODAN, LM POTTERN, AB SCHNEIDER, MA TUCKER, JD BOICE (1995). »Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies.« *Radiation Research*; 141(3), S. 259–277.

RON E, MM DOODY, DV BECKER, AB BRILL, RE CURTIS, MB GOLDMAN, BS HARRIS, DA HOFFMAN, WM MCCONAHEY, HR MAXON, S PRESTON-MARTIN, ME WARSHAUER, FL WONG, JD BOICE (1998). »Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group.« *JAMA*; 280(4), S. 347–355.

ROSEN IB, HG STRAWBRIDGE, J BAIN (1975). »A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area.« *Cancer*; 36(3), S. 1111–1114.

ROSEN IB, JA PALMER, J ROWEN, SC LUK (1984). »Induction of hyperparathyroidism by radioactive iodine.« *American Journal of Surgery*; 148(4), S. 441–445.

ROSS DS, SR NUSSBAUM (1989). »Reciprocal changes in parathyroid hormone and thyroid function after radioiodine treatment of hyperthyroidism.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 68(6), S. 1216–1219.

RUBIN MR, J SLINNEY, DJ MCMAHON, SJ SILVERBERG, JP BILEZIKIAN (2010). »Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone.« *Osteoporosis International*; 21, S. 1927–34.

SALLER B, R HOERMANN, M RITTER, R MORELL, T KREISIG, K MANN (1991). »Course of thyroid iodine concentration during treatment of endemic goitre with iodine and a combination of iodine and levothyroxine«. *Acta Endocrinologica*; 125, S. 662–667.

SAMUELS MH, J VELDHUIS, C CAWLEY, RJ URBAN, M LUTHER, R BAUER, G MUNDY (1993). »Pulsatile secretion of parathyroid hormone in normal young subjects: assessment by deconvolution analysis.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 77(2), S. 399–403.

SCHELD K, A ZITTERMANN, M HEER, B HERZOG, C MIKA, C DRUMMER, P STEHLE (2001). »Nitrogen Metabolism and Bone Metabolism Markers in Healthy Adults during 16 Weeks of Bed Rest«. *Clinical Chemistry*; 47, S. 1688–1694.

SCHIEBLER T, W SCHMIDT (2002). *Anatomie*. Springer Verlag.

SCHLEMMER A, C HASSAGER (1999). »Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption.« *European Journal of Endocrinology*; 140(4), S. 332–337.

SCHMITT CP, F SCHAEFER, A BRUCH, JD VELDHUIS, H SCHMIDT-GAYK, G STEIN, E RITZ, O MEHLS (1996). »Control of pulsatile and tonic parathyroid hormone secretion by ionized calcium.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 81(12), S. 4236–4243.

SCHNEIDER AB, MJ FAVUS, ME STACHURA, MJ ARNOLD, LA FROHMAN (1977). »Salivary gland neoplasms as a late consequence of head and neck irradiation.« *Annals of Internal Medicine*; 87(2), S. 160–164.

SCHNEIDER AB, TC GIERLOWSKI, E SHORE-FREEDMAN, M STOVALL, E RON, J LUBIN (1995). »Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 80(1), S. 254–257.

SHOBACK D (2008). »Clinical practice. Hypoparathyroidism.« *New England Journal of Medicine*; 359(4), S. 391–403.

SILBERNAGL S, R KLINKE, HC PAPE (2005). *Physiologie*. Thieme Verlag.

SILVERBERG SJ, EM LEWIECKI, L MOSEKILDE, M PEACOCK, MR RUBIN (2009). »Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop.« *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 94(2), S. 351–365.

SMITH SM, SR ZWART, MA HEER, N BAECKER, HJ EVANS, AH FEIVESON, LC SHACKELFORD, AD LEBLANC (2009). »Effects of artificial gravity during bed rest on bone metabolism in humans.« *Journal of Applied Physiology*; 107(1), S. 47–53.

SMITH S, J DAVIS-STREET, J FESPERMAN, D CALKINS, M BAWA, B MACIAS, R MEYER, A HARGENS (2003). »Evaluation of Treadmill Exercise in a Lower Body Negative Pressure Chamber as a Countermeasure for Weightlessness-Induced Bone Loss: A Bed Rest Study With Identical Twins«. Journal of Bone and Mineral Research; 18, S. 2223–2230.

STAN MN, RS BAHN (2010). »Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy.« Thyroid; 20(7), S. 777–783.

STEPHEN AE, KT CHEN, M MILAS, AE SIPERSTEIN (2004). »The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation.« Surgery; 136(6), S. 1143–1153.

STRSCHV (2007). *Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrSchV)*. Bundesanzeiger 54 (207a). <http://www.bmu.de/strahlenschutz/doc/5613.php>, zuletzt abgerufen am 2.1.2011.

TAKEICHI N, K DOHI, H ITO, H YAMAMOTO, K MABUCHI, T YAMAMOTO, K SHIMAOKA, K YOKORO (1991a). »Parathyroid tumors in atomic bomb survivors in Hiroshima: a review.« Journal of Radiation Research; 32 Suppl, S. 189–192.

TAKEICHI N, K DOHI, H YAMAMOTO, H ITO, K MABUCHI, T YAMAMOTO, K SHIMAOKA, K YOKORO (1991b). »Parathyroid tumors in atomic bomb survivors in Hiroshima: epidemiological study from registered cases at Hiroshima Prefecture Tumor Tissue Registry, 1974-1987.« Japanese Journal of Cancer Research; 82(8), S. 875–878.

TAYLOR DA, FJ PALMER, TM SAWYERS (1978). »Neck radiation and hyperparathyroidism.« Annals of Internal Medicine; 89(6), S. 1012–1013.

TEZELMAN S, JM RODRIGUEZ, W SHEN, AE SIPERSTEIN, QY DUH, OH CLARK (1995). »Primary hyperparathyroidism in patients who have received radiation therapy and in patients who have not received radiation therapy.« Journal of The American College Of Surgeons; 180(1). nur Abstract gefunden, S. 81–87.

TISELL LE, G HANSSON, S LINDBERG, I RAGNHULT (1977). »Hyperparathyroidism in persons treated with X-rays for tuberculous cervical adenitis.« Cancer; 40(2), S. 846–854.

TISELL LE, S CARLSSON, M FJÄLLING, G HANSSON, S LINDBERG, LM LUNDBERG, A ODÉN (1985). »Hyperparathyroidism subsequent to neck irradiation. Risk factors.« Cancer; 56(7), S. 1529–1533.

TRIGGS SM, ED WILLIAMS (1977). »Irradiation of the thyroid as a cause of parathyroid adenoma.« *Lancet*; 1(8011), S. 593–594.

W. MENG RZ (1997). *Endokrinologie*. Fischer Verlag.

WANG C (1976). »The anatomic basis of parathyroid surgery.« *Annals of Surgery*; 183(3), S. 271–275.

WHO UNICEF I (2001). *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers*. (WHO/NHD/01.1), Genf: World Health Organization. <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodinedeficiency/978924159582/en/index.html>, zuletzt abgerufen am 28.12.2010.

WINSLOW CP, AD MEYERS (1998). »Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy.« *American Journal of Otolaryngology*; 19(6), S. 401–403.

WRIGHT EG (2010). »Manifestations and mechanisms of non-targeted effects of ionizing radiation.« *Mutation Research*; 687(1-2), S. 28–33.

WYNFORD-THOMAS V, D WYNFORD-THOMAS, ED WILLIAMS (1983). »Experimental induction of parathyroid adenomas in the rat.« *Journal of The National Cancer Institute*; 70(1), S. 127–134.

ZERWEKH J, LA RUML, F GOTTSCHALK, CYC PAK (1998). »The Effects of Twelve Weeks of Bed Rest on Bone Histology, Biochemical Markers of Bone Turnover, and Calcium Homeostasis in Eleven Normal Subjects«. *Journal of Bone and Mineral Research*; 13, S. 1594–1601.



## **9 Anhang**

### **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

„Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Burghard (Siegen), Cetin, Czubayko, Daut, Feuser, Gerdes, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hertl, Hilt, Höffken, Jungclas, Kann, Klose, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lehmkuhl (Berlin), Lill, Lohoff, Luers, Maier, Mandrek, Martin, Moll, Mueller, Mutters, Oertel, Plant, Renz, Richter, Riße (Gießen), Röhm, Röper, Schäfer, Schofer, Schmidt, Schrader, Schulze (Schwalmstadt), Seitz, Suske, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Werner, Westermann, Willeke (Siegen), Wulf.”

### **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Helmut Höffken für die freundliche Betreuung und Unterstützung in allen Phasen der Arbeit und Herrn Dr. Andreas Pfestroff für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine Hilfe in vielen Fragen.

Ein besonderes Dankeschön geht an Herrn Damiano Librizzi für die Organisation der Blutentnahmen und der Messung der Herddosen und für das Heraussuchen der dazugehörigen Akten.

Frau Dipl.-Math. Dr. Nina Timmesfeld danke ich für die stets freundliche Hilfe und Beratung bei der Aufstellung des Studiendesign und bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Auch bei allen Mitarbeitern der Nuklearmedizin möchte ich mich bedanken, besonders bei Frau Wirth und Frau Pekrul für die Bestellung der Akten und bei Frau Weber für die freundlichen Auskünfte zu organisatorischen Fragen.

Mein herzlichster Dank geht auch an meine Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums und während dieser Arbeit.

